

**\* NOTICES \***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]**

Use in the undecylenic acid derivatives which have a hydrophilic molecule and those cosmetics, or drugs Essentially, the invention in this application relates to the use in the undecylenic acid derivatives which have a hydrophilic macromolecule and those cosmetics, or drugs. It can be related with these use, and these constituents are sweating-prevented, and it can advance and can have prevention or anti-acne activity. these undecylenic acid derivatives that have a hydrophilic macromolecule are main as an emulsifier in cosmetics or a drugs constituent -- again -- \*\* -- it can be advantageously used as an auxiliary preservative.

It is known that it is the fatty acid which undecylenic acid carries out owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the 11 carbon atomic chains, and has a partial saturation unit between the 10th and the 11th atom. Although this fatty acid is obtained with the vapor decomposition of castor oil and it to be [ a fatty acid ] rare by nature, a tear and sweat see in the natural condition. This is insolubility, and has the very strong odor, and it has been used for water in order [ that others are unpleasant ] to cover an odor [ industrial / agriculture-].

The main descriptions of undecylenic acid are the facts of having very strong antifungal and antimicrobial activity, like the short chain saturated fatty acid which has less than eight carbon atoms. Although a gram positive, a gram negative, yeast, and the anti-microorganism spectrum of an operation of the undecylenic acid to a fungus are known, since it does not admit that the cosmetics method of France and Europe uses undecylenic acid as a preservative by the concentration exceeding 0.2 % of the weight, use of the undecylenic acid in the cosmetics field is restricted.

Using the salt of undecylenic acid like calcium, zinc, sodium, and potassium salt is also proposed. Especially, when Use pH is from 5 to 6.5, all of these salts have the antifungal [ same ] and antimicrobial activity as what is obtained with undecylenic acid. However, since \*\* et al. and these salts present the problem of the same odor as a corresponding acid, when using these as a preservative, law does not accept the thing of the concentration exceeding 0.2 % of the weight.

Reference U.S. Pat. No. 4 234 475 have indicated the meeting approach of protein and a fatty acid. The indicated approach maintains protein and a fatty acid at an elevated temperature, and it is related with making these two matter disassemble. Furthermore, the indicated approach has not made covalent bond between an acid and protein again. In addition, this reaction can occur in the inside of an inert solvent, i.e., the expert of the technical field concerned, in an organic solvent.

The attempt which obtains the undecylenic acid derivative which has the hydrophilic organic macromolecule from which it is a room temperature, and use of a solvent is also avoided and manufactured within the limit of this invention so that decomposition of the organic macromolecule of a hydrophilic property may be avoided (a reaction in an aqueous medium is desirable in this way) is made.

On these requirements, this invention person discovered the new undecylenic acid derivative which has the property which was not expected so that clearly from the following explanation and a claim.

So, in order to use one purpose of the invention in this application in much cosmetics pharmaceutical

preparation very much, it is offering the new undecylenic acid derivative with which it has antifungal [ still very strong ] and an antibacterial and property with a very weak odor.

The further purpose of the invention in this application is new, and is offering the new undecylenic acid derivative which has a worthy property. This new undecylenic acid derivative new within the limit that it sweating-prevents, and it advances, and has prevention and an anti-acne property, strong humid-izing, or the emulsification force, and toxicity is falling, and can be frequently used in cosmetics or the drugs field was discovered.

The purpose of the last of the invention in this application is offering the new cosmetics or the drugs constituent with which such a new undecylenic acid derivative's exists.

Further, especially another purpose is easy to carry out, and it is offering the manufacture approach of the new undecylenic acid derivative of the invention in this application which can be performed at a room temperature so that the property of a start ingredient may be held.

The invention in this application attains all these purposes to coincidence by the easy approach of using it on a scale of [ of cosmetics or drugs ] industrial.

In this way, according to the 1st description, the invention in this application offers the undecylenic acid derivative which is the product produced from a reaction with at least one hydrophilic organic macromolecule which has the undecylenic acid, the primary alcohol, and/or the primary-amine radical in the room temperature in an aquosity medium.

In this application specification and a claim, the expression of "a hydrophilic organic macromolecule" means the hydrophilic organic macromolecule of the arbitration which has the molecular weight exceeding 2000g [ mol ] /, i.e., 2000dalton, and the molecular weight preferably exceeding 5000dalton. Protein, polysaccharide, or a nucleic acid is usually contained in such a hydrophilic organic macromolecule.

On the other hand, they are as follows the oligosaccharide which has the monosaccharide which has the amino acid which has the :130 dalton mean molecular weight which is not considered to be a macromolecule since molecular weight is less than 2000dalton, a peptide, for example, a peptide like 5 amino acid which has the mean molecular weight of 650dalton, and the mean molecular weight of 180dalton, and the mean-molecular-weight molecular weight of 900dalton.

In the one advantageous embodiment, the rate of undecylenic acid to the hydrophilic organic macromolecule in the above-mentioned undecylenic acid derivative is the range to 10 to 75 % of the weight, and is for 50 to 75 % of the weight preferably.

In the one advantageous embodiment, this resultant is given also to the freeze-drying process.

A well-known reaction gestalt, for example, a chloride, a fluoride, or when required, undecylenic acid is the gestalt of a halogenide like an iodide, or is made to react with the gestalt of an anhydride in the one special embodiment by the expert of the technical field concerned. A desirable gestalt is the chloride or anhydride of undecylenic acid.

5000dalton (D) is exceeded in the one especially advantageous embodiment of this invention -- the hydrophilic organic macromolecule which has the molecular weight between 50,000D and 300,000D preferably especially is preferably used as a hydrophilic organic macromolecule between 5000D and 1,000,000D, and this is made to react with the undecylenic acid of a reaction gestalt Such a macromolecule can be the thing of nature or the synthetic origin. The organic macromolecule of the natural origin can be the thing of an animal, vegetation, or the sea origin. When an organic macromolecule is the thing of the synthetic origin, this molecule can be obtained by fermentation. these macromolecules -- the animal origin -- it can be -- :keratin [ with the following protein especially desirable in that case ], silk, collagen, reticulin, elastin, lactalbumin, lactoglobulin, casein, and ovalbumin; -- the one section of the heparin to which the following polysaccharide also has the molecular weight of 5000 or more D especially in desirable :hyaluronic acid, a chondroitin 4-sulfuric acid, a chondroitin 6-sulfate, dermatan sulfate, a heparan sulfate and a keratan sulfate, and a list and its derivative, or heparin.

A nucleic acid like DNA, RNA, or those one section can be said to be the hydrophilic organic macromolecule which consists of a primary-amine radical.

When these macromolecules are the things of the vegetable origin, it is :wheat with desirable protein, a wheat germ, corn, auto wheat, a following soybean, and following almond protein.;

: also with the following desirable polysaccharide -- an amylose, an amylopectin, glucomannan, galactomannan, a fructosan, rubber, celluloses, and those derivatives.

the time of these macromolecules being the things of the sea origin -- :collagen [ with the following desirable protein ], fish protein, mollusk protein, crustacean animal protein, and algae protein; --

:chondroitin sulfate also with the following desirable polysaccharide, chitosan, alginate, an agar, and the carrageenin.

As for the hydrophilic organic macromolecule by this invention, it is desirable to be also able to obtain by fermentation and to use polysaccharide:xanthene, Guerlain, following curdlan, and a following dextran in that case.

: with the following especially desirable undecylenic acid derivatives -- resultant [ with the wheat protein which is equal to - undecylenic acid and the amount of macromolecules, i.e., about 5000 D, or has the molecular weight beyond it ];

- Resultant of undecylenic acid and spill phosphorus alga protein;
- Resultant of undecylenic acid and the collagen extracted from a fishskin;
- Resultant of undecylenic acid and xanthene;
- Resultant with DNA which is equal to undecylenic acid and the amount of macromolecules, i.e., about 5000 D, or has the molecular weight beyond it;
- The mixture of undecylenic acid, a fatty acid, especially a lauric acid, and resultant with DNA which has the above-mentioned amount of macromolecules;
- Resultant of undecylenic acid and the silk protein which has the amount of macromolecules;
- Resultant of undecylenic acid and a keratin;
- It is a resultant with the protein of 5000D as being extracted from undecylene and a rhodophyta that it is few.

The above-mentioned resultant is neutralized by organic or the inorganic base by one especially advantageous embodiment of this invention. This neutralization can be partial or perfect. The amine or alkylamine which has one to six carbon atoms advantageously can be used as an organic base.

Monoethanolamine, diethanolamine, or triethanolamine is preferably used as an amine. Preferably, the zinc hydroxide, the hydroxy zinc carbonate, and the aluminum hydroxide of the gestalt of NaOH, KOH or a metal base especially a hydroxide, or a carbonate are used as an inorganic base. Thus, the derivative neutralized by organic or the inorganic base can give the antibacterial property which could give the worthy property to the final product and has been preferably improved by the sweating prevention property list.

Undecylenic acid can be made to react especially by another special strange method as the saturation of the others which have a carbon atom to eight to 28 pieces, or mixture with unsaturated fatty acid.

Especially the examples of an advantageous fatty acid are stearin acid, a lauric acid, a palmitic acid, a myristic acid, and a caprylic acid.

Although the rate of undecylenic acid to a macromolecule can be wide range and it can change, the desirable rate of undecylenic acid to a hydrophilic macromolecule is for at least 10 to 75 % of the weight, and is for 15 to 75 % of the weight preferably. In this way, the rate of undecylenic acid to a macromolecule is very high, and this rate cannot be obtained when only covalent bond exists between two constituents. Such a high rate is obtained by the criticality-approach by using a freeze-drying process. Before carrying out this process, it is also desirable to make pH of a reaction medium into the basic value near neutrality. In the case of this invention, when using it for manufacture of cosmetics or a drugs constituent takes into consideration the fact that the humid-ized agent and emulsifier which were meant can be manufactured by the advantageous strange method, it is desirable to make pH into the value between 5.5 and 7.5.

In order to acquire the remarkable humid-ized activity of undecylenic acid / macromolecule resultant, the relative rate of undecylenic acid is for 10 to 75 % of the weight advantageously, and it is observed that it is for 50 to 75 % of the weight preferably. Furthermore, in order to acquire the remarkable

emulsification activity of undecylenic acid / macromolecule resultant, the rate of undecylenic acid to a macromolecule is for 50 to 75 % of the weight preferably.

Undecylenic acid / macromolecule derivative can be steamed and the relative rate of undecylenic acid can be for 50 to 75 % of the weight advantageously about the use as an inhibitor.

When undecylenic acid / macromolecule derivative is used as an anti-acne agent, the relative rate of undecylenic acid is for 50 to 75 % of the weight advantageously.

When undecylenic acid / macromolecule derivative is used as a deodorant (deodorization) and/or a sweating inhibitor, the relative rate of the undecylenic acid in undecylenic acid / macromolecule resultant is for 50 to 75 % of the weight advantageously.

According to the 2nd description, the invention in this application relates to using the above-mentioned derivative of undecylenic acid and a hydrophilic organic macromolecule as the active ingredient for manufacturing cosmetics or a drugs constituent especially antibacterial, or an antifungal. In this application, undecylenic acid / macromolecule derivative can be used at a rate of arbitration. Especially a desirable weight rate is for 0.1 to 5 % of the weight based on the AUW of a constituent.

About this application, the derivative of undecylenic acid and a hydrophilic organic macromolecule can constitute an emulsifier.

The derivative of undecylenic acid and a hydrophilic organic macromolecule can also constitute a humid-ized agent. For the application as an emulsifier or a humid-ized agent, especially a desirable rate is for 0.1 to 5 % of the weight based on the AUW of a constituent.

; which the derivative of undecylenic acid and a hydrophilic organic macromolecule is steamed, and can also be used as an inhibitor -- about this, especially a desirable rate is for 0.1 to 5 % of the weight.

Especially the desirable derivative that is steamed and has prevention activity is a derivative with undecylenic acid, silk, a collagen and the macromolecule protein of a keratin, and the rhodophyta protein of the gestalt of the extract of common use available in a list at marketing.

The derivative of undecylenic acid and a hydrophilic organic macromolecule can also be used as an anti-acne agent for manufacturing cosmetics or a drugs constituent. About this, a weight rate is for 0.1 to 5 % of the weight preferably.

; which can also use the derivative of the undecylenic acid and the hydrophilic organic macromolecule by the invention in this application as a deodorant and a sweating inhibitor -- a relative weight rate is for 0.1 to 5 % of the weight advantageously about this based on the weight of the total constituent.

because of antibacterial or an antifungal property, the derivative by this invention is main in cosmetics or a drugs constituent -- again -- \*\* -- it can also be used as an auxiliary preservative. Also in this case, that rate is for 0.1 to 5 % of the weight advantageously based on the AUW of a constituent, and is for about 1 to about 3 % of the weight preferably.

In this invention, especially the derivative of the undecylenic acid of the above in that case and a hydrophilic organic macromolecule exists at a rate between 0.1 to 5 % of the weight as an active ingredient about cosmetics or a drugs constituent further.

as described above, in the case of cosmetics or drugs pharmaceutical preparation, the derivative of the undecylenic acid and the hydrophilic organic macromolecule by the invention in this application was not expected especially in dermatology pharmaceutical preparation -- new -- it advances, and has prevention, the anti-acne, deodorization, and a sweating prevention property, and main -- again -- \*\* -- it has the property as an auxiliary preservative. The above-mentioned pharmaceutical preparation can also be used as a humid-ized agent or an emulsifier.

The invention in this application relates to the manufacture approach of the undecylenic acid derivative which consists of making at least one hydrophilic organic macromolecule which has the undecylenic acid, the primary alcohol, and/or the primary-amine radical of a reaction gestalt at the room temperature in an aquosity medium react further.

In this application specification and a claim, it says that the expression a "reaction gestalt" is a gestalt in which undecylenic acid's above-mentioned macromolecule and reaction at a room temperature are possible. Such a well-known reaction gestalt especially becomes the expert of the technical field concerned from a halogenated derivative or an acid anhydride.

or [ agitating violently and \*\* dissolving the above-mentioned hydrophilic organic macromolecule in the above-mentioned aqueous medium, first, in the one advantageous embodiment about an approach, until a solution or homogeneous suspension is obtained ] -- or it suspends, and agitates after that and the undecylenic acid of the \*\* above-mentioned reaction gestalt is added at a room temperature. the reaction was well known to the expert of the technical field concerned -- enough -- carrying out time amount continuation, generally about 5 hours is changed from about 30 minutes, and this time amount is about 2 hours typically.

By one special strange method, if a reaction is completed, a reaction medium can be advantageously neutralized by strength or the weak base until pH approaches neutrality.

By another advantageous strange method, the resultant which forms the derivative of an undecylenic acid and a macromolecule with the high rate of a fatty acid can be preferably dried with freeze drying by becoming a covalent-bond list from ion and hydrophobic type association.

By another advantageous strange method, a reaction occurs [ a macromolecule/fatty acid ] by the percent-by-weight ratio between 25/75 and 98/2, and the rate between about 10 to about 75 % of the weight is obtained for undecylenic acid to a hydrophilic organic macromolecule.

; which should note being able to obtain the derivative which the fatty acid consists of the above-mentioned hydrophilic organic macromolecule and a macromolecule combined even at 75%, and does not have the oily appearance if it dries with freeze drying -- this just deserves attention.

By another advantageous strange method about the approach of this invention, Reaction pH can be from 5 to 12. By one special strange method, before adding the undecylenic acid of a reaction gestalt, pH of the water solution containing a macromolecule or suspension is made into the value preferably exceeding about 8.

Other strange methods of an approach follow at a claim the explanation shown by the above and the following, and a list especially about the property of a macromolecule.

Although other purposes, descriptions, and advantages of this invention become clear from the following explanatory publications which refer to some examples of this invention, these do not show only for explanation and, so, do not limit the range of this invention anyway. All %s are weight %s unless it is shown especially.

Manufacture of the derivative of the example 1A-undecylenic acid of this invention, and wheat protein In 500ml of demineralization water, 25g (Tritisol, CRODA) of macromolecule wheat protein is agitated uniformly, and it is \*\* suspended. After a polymer dissolves completely, pH is adjusted to 9.5 and UNDESHIRE noil chloride 75g is added to this mixture.

As for graft-izing, 1 to 5 hours happen at a room temperature, and pH falls to less than 9.5 to one value in the meantime.

A reaction or when it completes, pH is adjusted to about 7.5 by the dark sodium hydroxide (12Ns). this neutralization -- fixed -- agitating -- \*\* et al. -- it carries out gradually.

A solution is freeze-dried after pH is stabilized. After that, a freeze-drying object is ground down, and is put into each sealed sachet, and it sterilizes after that by the beta-emitter (15k Gy) or gamma radiation (25k Gy).

Thus, in the case of the derivative of manufactured this invention, since decomposing neither of the partial saturation unit which the structure of a molecule or the undecylenic acid molecule which constitutes this huge complex has is shown, gamma radiation has especially value.

Derivative of B-undecylenic acid and silk protein This approach is the same as Above A except using the silk protein of average-molecular-weight 10,000D obtained by marketing.

Manufacture of the derivative of the example 2 undecylenic acid of this invention, and a rhodophyta extract This approach is as having indicated in the example 1 except making 50g of detailed-sized rhodophyta extracts of mean-molecular-weight 5000D obtained by marketing react with UNDESHIRE noil chloride 50g.

Manufacture of the derivative of the example 3 undecylenic acid of this invention, and the collagen extracted from the fishskin This approach is as having indicated in the example 1 except making it react with UNDESHIRE noil chloride 75g, using collagen 25g of mean-molecular-weight 100,000D extracted

from the fishskin.

the example 4 of this invention -- manufacture of the derivative of the example 1 in the inside of another base gestalt this approach -- dark alkali caustic potash (KOH) -- or it is as having indicated in the example 1 except neutralizing using a carbonate, phosphate, a borate, or the buffer solution like aqueous ammonia.

the example 5 of this invention -- manufacture of the derivative of the example 1 in the inside of another base gestalt this approach -- an aluminum hydroxide (AlOH<sub>3</sub>) -- or it is as having indicated in the example 1 except neutralizing using either of hydroxy zinc carbonate (ZnOH) 2Zn (CO<sub>3</sub>).

; which can be [ that this neutralization is overall or ] partial -- when it is the latter, it is made to complete using a chemical base like NaOH or KOH

Derivative of the example 1 neutralized by example 6 amine of this invention This approach is as having indicated in the example 1 except neutralizing using monoethanolamine, diethanolamine, or an amine like triethanolamine.

Manufacture of the derivative of the example 7A-undecylenic acid of this invention, and xanthene This approach is as having indicated in the example 1 except making it react with UNDESHIRE noil chloride 38g and stearyl chloride 38g, using xanthene 25g of mean-molecular-weight 1,000,000D.

When a reaction is completed, an amine, for example, triethanolamine, is added and it neutralizes.

Derivative of B-undecylenic acid and a keratin This approach is as having indicated to Above A except using the keratin of available mean-molecular-weight 120,000D by marketing.

Manufacture of the derivative of the example 8 undecylenic acid of this invention, and DNA This approach is as having indicated in the example 1 except making it react with UNDESHIRE noil chloride 38g and lauroyl chloride 38g, using macromolecule DNA(available at equal to 500,000D mean-molecular-weight, and marketing)25g.

When a reaction is completed, caustic alkali of sodium is added and it neutralizes.

This invention advances example 9 and it is the certification 1 of prevention activity. - Carried-out trial The strain which advances and is related to the microorganism component of a condition is yeast known as PICHROSUPORUNOBARE. With careful attention to this, many derivatives of this invention based on undecylenic acid were examined about the \*\*\*\*\* activity over PICHROSUPORUNOBARE.

Equipment and approach The \*\*\*\*\* activity of a product was measured with the dilution method in the ZEROSU culture medium.

Technique The distilled water solution of this capacity (1ml) which decreased gradually the amount of the product which should be examined is set by the ZEROSU culture medium of this capacity which fused and was cooled at 45 degrees C. By mixing carefully with a Petri dish, after solidifying a culture medium, a trial microorganism is inoculated into a line on the above-mentioned front face 4mm using the loop formation with a graduation of 3. After carrying out an incubation at 30 degrees C for 72 hours, the least concentration of the product which prevents growth of a microorganism shows a minimum inhibitory concentration (Media Interface Connector).

Derivative of trial product-this invention: The silk protein / undecylenic acid of - example 1B The collagen/undecylenic acid of the - example 3 The keratin/undecylenic acid of - example 6B The rhodophyta extract / undecylenic acid of the - example 2 The stock solution which contains ml in 50mg /in sterile distilled water for this trial was newly prepared.

Trial stock The examined stock is a classification stock distributed by "cent RARU bureau forehand SHIMMERUKURU tour DO BARUN (Centraalbureau voor Schimmelcultures de Baarn) (CBS) (Netherlands):PICHROSUPORUNOBARE CBS 1878."

Culture culture medium By maintaining a stock and producing a trial inoculum, in order to measure \*\*\*\*\* activity, the ATCC culture medium No. 42 was used. This has the next formula. : A dehydration subrose sirloin, qsp 1000 ml Polysorbate 40 10.0g Mono-oleic acid glycerol 2.5g Agar 5.0g Distilled water 1000 ml Inside of an autoclave It sterilizes for 20 minutes at 120 degrees C. The trial inoculum consisted of \*\*\*\*\* suspended solids, such as sterility of the yeast (107 yeast / ml) obtained by the above-mentioned culture medium after two continuation sub culture.

Incubation conditions It is 72 hours at an aerobic incubation and 30 degrees C.



Result Silk protein / undecylenic acid of :example 1B whose minimum concentration from which growth of PICHROSUPORUNOBARE is prevented is as follows 0.3% -- namely, -- The collagen protein / undecylenic acid of the 3mg [/ml ] example 3 0.1% -- namely, -- The keratin protein / undecylenic acid of 1mg [/ml ] example 6B 0.2% -- namely, -- The 2mg [/ml ] example 2 a rhodophyta extract / undecylenic acid -- 0.2% -- namely, -- 2mg[/ml ]2-pharmaceutical preparation The undecylenic acid derivative of this invention is steamed and especially prevention activity is important in the shampoo field. In this purpose, various shampoo pharmaceutical preparation was created and the derivative of this invention was introduced by 0.3% of the minimum concentration.

Example 10 home-use shampoo A Theque SAPON (TEXAPON) N 40 (trademark) 40 Henkel KGaA (HENKEL)

Competition RURAN KD (trademark) (COMPERLAN) 2 Henkel KGaA B Silk protein of Example IB Undecylenic acid derivative 0.3 COL surf smelt (COLETICA)

Sodium chloride 1.5 Water qsp 100C Phenonip (Phenonip) (trademark) 0.5 Seppic (SEPPIC)

MB germicide 0.5 DORAGOKO (DRAGOCO)

It is to 20 degrees C about A.

It is to 80 degrees C about B.

It agitates and \*\* et al. and B are added to A.

It cools at 20 degrees C.

C is added.

Example 11 mild shampoo A Tween 20 (trademark) (TWEEN) 10 ICI TEGO Betaine L7 (trademark) (TEGO BETAINE) 10 Goldschmidt (GOLDSCHMIDT)

G 1821 (trademark) 3 ICIB Undecylenic acid [ of an example 3 ]/ Collagen derivative 0.5 COL surf smelt Water qsp 100C Phenonip (trademark) 0.5 Seppic MB germicide 0.5 DORAGOKO churning is carried out and the homogenate of the A is carried out at \*\* et al. and 20 degrees C.

The homogenate of the B is carried out at 80 degrees C.

It agitates and \*\* et al. and B are added to A.

It cools at 20 degrees C.

C is added.

Example 12 pearl Mr. shampoo A Theque SAPON N 40 (trademark) 40 Henkel KGaA KOMPERU run KD (trademark) 2 Henkel KGaA You \*\* RURAN (EUPERLAN) PK 771 (trademark) 4 Henkel KGaA B Undecylenic acid / keratin derivative 0.5 COL surf smelt Sodium chloride 1.5 Water qs 100C

Phenonip (trademark) 0.5 Seppic MB (trademark) germicide 0.5 DORAGOKO churning is carried out and the homogenate of \*\* et al. and the 20 degree-CA is carried out.

The homogenate of the B is carried out at 80 degrees C.

It agitates, \*\* et al. and B are added to A, and it cools.

C is added at 20 degrees C.

When creating these various pharmaceutical preparation, this invention person has noticed that these molecules do not precipitate, when the macromolecule embellished with this approach is added to these various shampoo pharmaceutical preparation. This is not applied in a macromolecule macromolecule and there is an inclination for these molecules to precipitate in a "shampoo" or a "gel for showers" medium since Miyoshi and quaternary structure are lost under existence of a cleaning agent. So, the derivative of this invention added to such pharmaceutical preparation constitutes the new gestalt of using a macromolecule, out of a thick washing medium at the same time it is steamed and demonstrates a prevention operation.

Certification 1 of example 13 anti-acne activity - Carried-out trial The bacteria kind which is most frequently related to the bacteria component of the acne vulgaris is microorganism:Staphylococcus aureus, the following Staphylococcus epidermidis, and following Propionibacterium acne. With careful attention to this, it examined about the bacteriostasis activity over three microorganisms which described above many derivatives of this invention based on undecylenic acid.

Equipment and approach The \*\*\*\*\* activity of a product was measured with the dilution method in the ZEROSU culture medium.

**Technique** The distilled water solution of this capacity (1ml) which decreased gradually the amount of the product which should be examined is set by the ZEROSU culture medium of this capacity (9ml) which fused and was cooled at 45 degrees C. After mixing carefully with a Petri dish and solidifying a culture medium, a trial microorganism is inoculated into a line on the above-mentioned front face using a loop formation with a graduation (4mm<sup>3</sup>).

After carrying out an incubation under the conditions (temperature, an ambient atmosphere, and period) depending on a trial microorganism stock, the least concentration of the product which prevents growth of a microorganism shows a minimum inhibitory concentration (Media Interface Connector).

The derivative of trial product this invention: The collagen/undecylenic acid of - example 1B The rhodophyta extract / undecylenic acid of the - example 2 A caprylic acid (eight carbon) and its derivative are already further indicated by reference (Int.J.of Cosmetic Science II, 253-258 (1989)) about the inhibition operation over the bacteria stock which caused the acne. So, this invention person prepared the rhodophyta extract / caprylic-acid graft of an example 2, in order to compare the operation of the derivative of this invention based on undecylenic acid with the operation of the derivative of this invention based on a caprylic acid.

The stock solution which contains ml in 50mg /in sterile distilled water for this trial was newly prepared.

**Trial stock** Three examined stocks By service of the Institut Pasteur collection place (CIP) in Paris it is the classification stock sold in lots : 1-Staphylococcus aureus CIP 53154 2-Staphylococcus epidermidis CIP 53124 3-Propionibacterium acne CIP 53117 culture culture medium Culture medium for a stock maintenance: About - Staphylococcus aureus and the Staphylococcus epidermidis, casein and soy peptone ZEROSU of Difco which has About -P. acne, it is nutrition broth (IPP) of SHIEDORA (Schaedler).

b) Culture medium for trial inoculum production: It is nutrition broth of Merck (Merck) which has casein and soy peptone about - Staphylococcus aureus and the Staphylococcus epidermidis. About -P. acne, it is nutrition broth (IPP) of SHIEDORA.

c) Culture medium for measurement of \*\*\*\*\* activity: About - Staphylococcus aureus and the Staphylococcus epidermidis, it is ZEROSU (IPP) of :Mueller-HINTON (Mueller-Hinton).  
- About P. acne, it is ZEROSU (oxo-id) of :Wilkins SHARU Green (Wilkins-Charlgreen).

**Incubation conditions:** About - Staphylococcus aureus and the Staphylococcus epidermidis, it is :aerotropism incubation and 37 degrees C, and is 72 hours at an incubation and 37 degrees C in :anoxia bottle about 24 hour-P. acne.

**Result :** whose minimum concentration from which growth of each above-mentioned bacteria is prevented is as follows Yellow Epidermis Pro PIONI A grape A grape A bacterium A coccus A coccus An acne collagen / undecylenic acid (example 3) 0.2% ND 0.5% rhodophyta extract / undecylenic acid (example 2) 0.5% 0.7% The undecylenic acid derivative is farther [ than a caprylic-acid derivative ] effective so that the 0.2% rhodophyta extract / caprylic-acid 4 % 4 % 1 % above may show.

**2-pharmaceutical preparation** Especially the anti-acne activity of the undecylenic acid derivative of this invention is worthy in the field of the milky lotion for an allowance of a face, or a cream. For this purpose, various milky lotions and cream pharmaceutical preparation were created, and the derivative of this invention was used by 1% of the minimum concentration as an only emulsifier.

**Example 14 anti-acne cream A** Derivative of this invention 1.00% KORECHIKA Carbopol 940 (trademark) 0.50% Polyp lastic (CARBOPOL) (POLYPLASTIC)

Distilled water 82.5% Propylene glycol 2.0% Huels (HULS)

B White yellow bees wax 3.00% RASERESHIN (LA CERESINE)

RANETTO C16 C18 (trademark) 3.00% Henkel KGaA (Lanette)

DORAGOKISATTO (trademark) 3.00% DORAGOKO (DRAGOXAT)

PCL Solid (solide) 3.00% DORAGOKO (trademark)

C JAMERU II (trademark) 0.30% Seppic (GERMALL)

Phenonip (trademark) 0.50% SHIPUKA (SIPCA)

TEA triethanolamine 1.00% Silicon ABIRU 100 (Abil) 0.50% Goldschmidt An A phase and a B phase



are separately heated at 80 degrees C, and are agitated violently after that, and add [ \*\* / B ] to A. It agitates to whenever [ middle ] and \*\* et al. and the whole are cooled. It agitates and C phase is applied at \*\* et al. and 20 degrees C.

Example 15 anti-acne cream A The derivative of this invention 1.00% COL surf smelt Propylene glycol 2.00% Huels Distilled water 54.50%B White yellow bees wax 3.00% RASERESHIN RANETTO 14 (trademark) 3.00% Henkel KGaA DORAGOKISATTO (trademark) 3.00% DORAGOKO PCL solid (trademark) 3.00% DORAGOKO C Algarroba powder 0.5 % Sanofi (SANOFI) Distilled water 29 %D Phenonip (trademark) 0.50% SHIPUKA MB (trademark) germicide 0.50% DORAGOKO C is dissolved while it has been cold. A and B are separately heated at 80 degrees C. Next, C is added to A. When A+C returns to 80 degrees C, it agitates violently and adds [ \*\* / B ]. It agitates slowly and \*\* et al. and the whole are cooled. It agitates and D phase is applied at \*\* et al. and 20 degrees C.

Example 16 anti-acne milky lotion A RURICHISHA oil 6 KURODA (CRODA) A hoe HOUBA (jojoba) oil 2 Henkel KGaA ARURA mall HD (Arlamol) 5 ICI Cetyl alcohol 1 Henkel KGaA B The derivative of this invention 1 COL surf smelt Distilled water 55C Algarroba powder 0.5 Sanofi Distilled water 29D Phenonip (trademark) 0.5 SHIPUKA MB (trademark) germicide DORAGOKO 100%, C is dissolved, while it has been cold. A and B are separately heated at 80 degrees C. Next, C is added to A. When A+C returns to 80 degrees C, it agitates violently and adds [ \*\* / B ]. It agitates slowly and \*\* et al. and the whole are cooled. It agitates and D phase is applied at \*\* et al. and 20 degrees C.

Milky lotion A for example 17 makeup removal Derivative of this invention 1 % COL surf smelt Distilled water 55 %B Liquid paraffin 6 % RASESONESABETEI (LASERSON ET SABETAY) セチオール(Cétiol) J 600 2 % ヘンケル 0 2 % ヘンケル

(Trademark)

White yellow bees wax 2 % RASERESHIN Cetyl alcohol 1 % Henkel KGaA Stearin acid 1 % Akzo (AKZO)

C Algarroba 0.3% Sanofi Distilled water 34 %D Phenonip (trademark) 0.5% SHIPUKA MB (trademark) germicide 0.5% DORAGOKO Propylene glycol 0.5% Huels C is dissolved while it has been cold. A and B are separately heated at 80 degrees C. Next, C is added to A. When A+C returns to 80 degrees C, it agitates violently and adds [ \*\* / B ]. It agitates slowly and \*\* et al. and the whole are cooled. It agitates and D phase is applied at \*\* et al. and 20 degrees C.

Example 18 deodorization and offer of sweating prevention activity :-germicide and this which are in three approaches to control effectively the body odor emitted from the axilla in which eccrine gland and apocrine gland exist exist in 80% of a commercial item. A germicide acts by destroying the bacteria which sweat is decomposed [ bacteria ] and produce an offensive odor, after sweating (a generate time no odor) arises.

- Carry out the direct action of a sweating inhibitor and this to sweating, and they reduce secretion of sweat.

- A deodorant and this will neutralize and absorb it, shortly after a smell is formed.

The derivative of undecylenic acid or a caprylic acid has deodorization and the sweating prevention property of enabling it to prevent generating of a bacteria stock and generating of unpleasant body odor as shown in France JP,7101431,B.

The derivative of the undecylenic acid which similarly was neutralized with the aluminum or zinc salt indicated in the example 5 can also raise the sweating prevention ability of the above-mentioned derivative.

The same property comes to be acquired with the derivative of this invention which is the polysaccharide or the protein macromolecule structurally graft-ized to undecylenic acid.

However, in fact, more than it is \*\* et al. and a sterilization molecule, the derivative of this invention is the storage area of the undecylenic acid which becomes effective, only when induced with bacteria. If bacteria are generated, these bacteria will disassemble the derivative of this invention and disassembly

of the bacteria itself will be included in a program by it.

formula of a deodorant and a sweating prevention lotion: Derivative of this invention 2% Water 18% 95-degree alcohol it can set to example 19 cosmetics or dermatology pharmaceutical preparation 80% -- offer of the activity of main or this invention derivative as an auxiliary preservative The preservative was removed from one of the above-mentioned milky lotion and the cream pharmaceutical preparation. Existence of contamination was investigated for after [ manufacture ] 50 days of a milky lotion and a cream about the pharmaceutical preparation (combination: a rhodophyta/undecylenic acid, acacia gum/undecylenic acid, an oceanic collagen / undecylenic acid) containing the derivative of this invention from 1% to 1.5%.

Bacterial growth was not recorded during the above-mentioned period.

A series of resistance trials to microbial contamination known also as a challenge trial for this very strong antimicrobial activity were carried out in the water solution 1% of this invention derivative, 2%, and 3%.

Equipment and approach The resistance over the microbial contamination of three examined solutions was measured in British Pharmacopoeia and 1988 according to directions of effectiveness \*\* of II volume and the anti-microorganism preservative in A200-A203 page:drugs.

1. Derivative called preparation-PT Arun (ARUN) of trial product-solution, i.e., the rhodophyta combined with the undecylene chain. For this trial, three sterile-distilled-water solutions of 1% (m/V), 2% (m/V), and 3% (m/V) of concentration were newly prepared, respectively. The PT Arun derivative of this invention is during the water bath adjusted to 50\*\*1 degree C, was agitated magnetically and was \*\* distributed.

2. Microorganism stock The microorganism stock included in this trial is a stock recommended in 1988 to the effective sex test of the anti-microorganism preservative in the pharmaceutical preparation for parts by British Pharmacopoeia.

*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (CIP 53156)

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (CIP 82118)

*Candida Albicans* ATCC 10231 (CIP 4872)

*Aspergillus nigre* ATCC 16404 (CIP 1431-83)

These stocks were used in order to prepare an inoculum under the specified conditions. About each stock, before the inoculum inoculated the sample, it was newly prepared. The population of the survival bacteria in a contamination sample in 0 hour carried out counting of each of these inoculums, and determined them.

3. Approach 3.1 Inoculation of a sample The solution of a product was divided into the 150ml borosilicate glass flask with a screw-thread plug at the 100ml section.

Inoculum 1 [ 1ml ] of four sorts of trial microorganisms (5x10<sup>8</sup> survival bacteria are contained from per [ 5x10<sup>7</sup> ] ml) was inoculated into each of these samples at the 1st day (D0).

3.2 Monitor of sample The contamination sample was maintained at 25\*\*1 degree C. After storing in a list for 7, 14, 21, and 28 days for 48 hours, counting of the survival bacteria was carried out. From the 7th, when the population obtained by counting before that was 10 CFU(s)/less than ml, contamination bacteria were looked for in 1ml of contamination products.

3.3 Counting of survival bacteria Counting of the survival bacteria in an inoculum and a contamination sample was performed with the dilution method in the ZEROSU culture medium. Neutralizer of the general application indicated by the 10th edition of :Pharmacopoeia Gallica, and VIII.10A by the physiology salt peptone water-solution 1000 ml-*Candida albicans* and *Aspergillus nigre* which have the formula of :order in :-*Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* which used two diluents as a function as a result of the verification test carried out beforehand depending on the trial microorganism in order to carry out counting in a contamination sample.: Peptone 1.0g NaCl 8.5g Distilled water : in which this has the next formula Polysorbate 80 30 g Yolk lecithin 3 g Histidine HCL 1 g A casein peptone 1 g A sodium chloride 4.3 g Phosphoric-acid 1 potassium 3.56g Phosphoric-acid disodium 2 hydrate 7.23g Distilled water 1000 ml In order to examine contamination bacteria, 1ml of products was introduced into 100ml of nutrition culture media containing casein and soy peptone by which 10ml of

neutralization diluents was added. After carrying out an incubation at 37 degrees C for 48 hours, it isolated on the ZEROSU culture medium containing casein and soy peptone. When there was no contamination colony in question on a isolation culture medium, these bacteria became a conclusion that it does not exist in 1ml of products.

Result The obtained result is shown in the following tables 1, 2, and 3.

Since, as for three water solutions of the PT Arun derivative, reduction of 105 or more times of an initial population is observed after [ of contamination ] 48 hours about *Staphylococcus aureus*, it has very good resistance to contamination. These bacteria will not be observed any longer in 1ml of products on the 7th. This effectiveness follows the criteria specified to British Pharmacopoeia (BP).

*Candida* Since these bacteria will not exist any longer in 1ml of products about an albicans on the 7th, the resistance over contamination is excellent. This effectiveness is over the criteria (it is a 102 times as many reduction as this in 14 days) specified to BP.

About the spore of *Aspergillus nigr*e, the contamination resistance of three solutions is proportional to the concentration of PT Arun. the value as which effectiveness is specified to BP with the solution 1% -- not attaining (it being a 101 times as many reduction as this instead of 102 times demanded) -- it is in the requirements for Pharmacopoeia Gallica therefore. On the other hand, 2 and 3% solution have the effectiveness according to the criteria of BP. By these three concentration, it continues decreasing slowly till the final day of a trial.

About *Pseudomonas aeruginosa*, three solutions are invalid. In fact, an about 101 times as much increment as an initial population is observed 48 hours after. A population will be stabilized from the 14th day of observation.

the pH of the solution immediately after preparation is as follows : -1% solution -- : -- pH 6.53 -2% solution -- : -- pH 6.73 -3% solution -- : -- pH 6.90 In order that pH near neutrality might leave the assumption of having bad influence on the effectiveness over *Pseudomonas aeruginosa* of the PT Arun derivative, the trial was repeated with 2% (m/V) solution which added the hydrochloric acid and adjusted pH to 5.42. The result obtained with this solution is similar with the result reported above. : 0:2.7x10<sup>6</sup> CFU/ml -D 2:1.4x10<sup>7</sup> CFU/ml -D So, the invalid nature of a product is unrelated to pH very near neutrality 7:4.5x10<sup>7</sup> CFU/ml -D.

表 1

本発明のアロン誘導体の 1 % (m/V) 溶液に添加した  
微生物個体群の変化 (個体群、C F U / ml)

アロン誘導体の 1 % (m/V) 溶液						
	0 日	48時間	7 日	14日	21日	28日
黄色ブドウ球菌	1.7x10 <sup>8</sup>	<5	0	0	0	0
緑膿菌	3.1x10 <sup>8</sup>	2.1x10 <sup>7</sup>	1.3x10 <sup>7</sup>	>5x10 <sup>7</sup>	6.0x10 <sup>7</sup>	6.0x10 <sup>7</sup>
カンジダ アルビカンス	8.4x10 <sup>5</sup>	<5	0	0	0	0
アスペルギルスニガー	9.0x10 <sup>5</sup>	5.0x10 <sup>4</sup>	9.6x10 <sup>4</sup>	6.0x10 <sup>4</sup>	5.3x10 <sup>4</sup>	2.9x10 <sup>4</sup>

表 2

本発明のアルン誘導体の 2 % (m/V) 溶液に添加した  
微生物個体群の変化 (個体群、C F U / ml)

アルン誘導体の 2 % (m/V) 溶液						
	0 日	48時間	7 日	14日	21日	28日
黄色ブドウ球菌	$1.7 \times 10^8$	<5	0	0	0	0
緑膿菌	$3.1 \times 10^8$	$1.8 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$>4 \times 10^7$	$7.7 \times 10^7$	$7.1 \times 10^7$
カンジダ アルビカンス	$8.4 \times 10^5$	<5	0	0	0	0
アスペルギルスニガー	$9.0 \times 10^5$	$3.6 \times 10^3$	$6.1 \times 10^3$	$2.7 \times 10^3$	$2.8 \times 10^3$	$9.5 \times 10^2$

表 3

本発明のアルン誘導体の 3 % (m/V) 溶液に添加した  
微生物個体群の変化 (個体群、C F U / ml)

アルン誘導体の 3 % (m/V) 溶液						
	0 日	48時間	7 日	14日	21日	28日
黄色ブドウ球菌	$1.7 \times 10^8$	<5	0	0	0	0
緑膿菌	$3.1 \times 10^8$	$5.4 \times 10^6$	$1.7 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$1.7 \times 10^7$
カンジダ アルビカンス	$8.4 \times 10^5$	<5	0	0	0	0
アスペルギルスニガー	$9.0 \times 10^5$	$6.4 \times 10^2$	$7.1 \times 10^2$	$4.2 \times 10^2$	$2.5 \times 10^2$	$1.2 \times 10^2$

Conclusion 1, 2, and 3% water solution of the PT Arun derivative are *Staphylococcus aureus* (gram positive).

It has good resistance to contamination by the *Candida albicans* (yeast) and clo mold (mold).

*Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*, 10<sup>6</sup> survival bacteria / initial contamination of ml decreased by 10<sup>5</sup> or more times in 48 hours. By *Aspergillus niger* (it inoculated as a spore), an initial population decreases by 10<sup>1</sup> times at 1% (m/V) 48 hours [ when the observed effectiveness is proportional to the concentration of the PT Arun derivative of this invention ] after inoculation, and decreases only 10<sup>3</sup> times at 10<sup>2</sup> times and 3% (m/V) by 2% (m/V).

If it compares, the PT Arun derivative of this invention does not have activity to *Pseudomonas aeruginosa* (gram negative).

When the PT Arun derivative of this invention is added into pharmaceutical preparation with that cosmetics study-property, a role can be played by the opposite culture collection of this pharmaceutical preparation, being able to assume that an effective preservative is added to a gram negative.

However, in the same trial carried out with \*\* et al., a cream, or milky lotion pharmaceutical preparation, the further still clearer result is shown, namely, it should note that *Pseudomonas aeruginosa* have disappeared as a whole from the thick culture medium. So, it is thought that it is a point very important for offering the antibacterial capacity of this application derivative to write a prescription for cosmetics.

In fact, it is possible to improve the property of the proper of this invention derivative, and this invention derivative can be made to act on coincidence as an only preservative in a cosmetics constituent by writing a prescription for cosmetics.

Consequently, the system of both a self-protection activator and a preservative can be obtained with this invention derivative generated by the meeting with a hydrophilic macromolecule and an undecylenic

acid chain, and this invention derivative can be used together with the preservative of much more common use of independent or others like paraben.

Conclusion By generation of a hydrophilic macromolecule / undecylenic acid coupling object, by nature without taking orally, transderma, and \*\*\*\* toxicity, biodegradation is possible and the compound of living thing compatibility can be obtained.

Since these compounds have the emulsification property, a macromolecule can also be prescribed using this compound to a shampoo or a medium for altitude denaturation like the gel for showers.

The essence acquired is raised by prescribing a macromolecule, and the humid-ized operation produced by using the above-mentioned compound with a cream or a milky lotion is promoted by prescribing a macromolecule.

Furthermore, antibacterial [ of undecylenic acid ] and antifungal activity exist powerfully in this invention derivative, advance and enable it to use the derivative of this invention as prevention, the anti-acne, sweating prevention, or a deodorization activator.

With the activity of this invention derivative, main or considering as an auxiliary preservative and using it in pharmaceutical preparation are examined, and it comes to deal in this derivative.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

1. Undecylenic acid derivative which is product obtained from reaction in room temperature in aqueous medium with at least one hydrophilic organic macromolecule which has undecylenic acid, primary alcohol, and/or primary-amine radical.
2. The rate of undecylenic acid to the above-mentioned hydrophilic organic macromolecule is 10 to 75 % of the weight, and the derivative according to claim 1 which it is for 50 to 75 % of the weight preferably.
3. the above-mentioned hydrophilic organic macromolecule exceeds 5000dalton -- desirable -- for 5000 to 1,000,000dalton, and the derivative according to claim 1 or 2 which has the molecular weight between 50,000dalton and 150,000dalton preferably especially.
4. Derivative given in any 1 term of claims 1-3 by which above-mentioned resultant is given to freeze-drying process.
5. Derivative given in any 1 term of claims 1-4 to which undecylenic acid is made to react with reactant gestalt, for example, gestalt of halogenide, or gestalt of anhydride.
6. The Above-mentioned Hydrophilic Organic Macromolecule is Thing of Animal, Vegetation, or Sea Origin, or Generate to Fermentation. Preferably And a keratin, silk, a collagen, reticulin, an elastin, A lactalbumin, a lactoglobulin, casein, and an ovalbumin; Hyaluronic acid, A chondroitin 4-sulfuric acid, a chondroitin 6-sulfuric acid, dermatan sulfate, The one section of the heparin which has the molecular weight which exceeds heparin and its derivative, or 5000dalton in a heparan sulfate and a keratan sulfate list; Wheat, A wheat germ, corn, an oat, an soybean, and almond protein, A fish, a mollusk, a crustacean animal and algae protein, an amylose, an amylopectin, Glucomannan, galactomannan, a fructosan, rubber, a cellulose, and a derivative, Alginate, an agar, the carrageenin, and nucleic acids DNA and RNA; a derivative given in any 1 term of claims 1-5 chosen as a list from xanthene, Guerlain, curdlan, and a dextran.
7. Derivative given in any 1 term of claims 1-6 which above-mentioned hydrophilic organic macromolecule has become from primary-amine radical like protein or ribonucleic acid (DNA, RNA).
8. Derivative given in any 1 term of claims 1-7 chosen from group which was extracted from undecylenic acid, amount wheat protein of macromolecules, spill phosphorus extract, collagen extracted from fishskin, xanthene, Macromolecule DNA, macromolecule silk protein, keratin, and rhodophyta, and which consists of resultant with mixture of protein of 5000D and Macromolecule DNA and fatty acid, especially lauric acid at least.
9. Derivative given in any 1 term of claims 1-8 by which above-mentioned resultant is neutralized by organic or inorganic base like amine, zinc hydroxide, or aluminum hydroxide.
10. The application of the undecylenic acid / hydrophilic macromolecule derivative defined as any 1 term of claims 1-9 as an active substance for manufacturing cosmetics or a drugs constituent.
11. The application of undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative according to claim 10 which it is for 0.1 to 5 % of the weight comparatively based on the AUW of a constituent.
12. The application according to claim 11 from which above-mentioned undecylenic acid / hydrophilic



organic macromolecule derivative constitute an emulsifier.

13. The application according to claim 10 or 11 from which above-mentioned undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative constitute a humid-ized agent.

14. The undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative especially defined as any 1 term of claims 1-9 of the rate between 0.1 to 5 % of the weight are steamed, and it is an application as an inhibitor.

15. The application as an anti-acne agent of the above-mentioned undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative especially defined as any 1 term of claims 1-9 of the rate between 0.1 to 5 % of the weight.

16. The application as the deodorant and sweating inhibitor of the above-mentioned undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative especially defined as any 1 term of claims 1-9 of the rate between 0.1 to 5 % of the weight.

17. It is an application as main or the auxiliary preservative in the cosmetics or the drugs constituent of the undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative defined as any 1 term of claims 1-9 of the rate between about 1 to about 3 % of the weight especially preferably for 0.1 to 5 % of the weight.

18. The cosmetics or the drugs constituent with which the undecylenic acid / hydrophilic organic macromolecule derivative defined as any 1 term of claims 1-9 exist as an active ingredient at a rate between 0.1 to 5 % of the weight especially.

19. It is the manufacture approach which consists of desiccation of the product by freeze drying preferably [ are the manufacture approach of the undecylenic acid derivative defined as any 1 term of claims 1-9, and / this approach / in the undecylenic acid of a reactant gestalt, the reaction in the room temperature in an aquosity medium with at least one hydrophilic organic macromolecule which has primary alcohol and/or a primary-amine radical, and a suitable case ] in that case.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-501112

(43) 公表日 平成8年(1996)2月6日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 8 H 1/00	NVD	8215-4 J	
A 6 1 K 7/00	J	7602-4 C	
	Y	7602-4 C	
		9455-4 C	
		A 6 1 K 37/02	ADA
			ADZ
	審査請求	未請求	予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-518991  
 (86) (22) 出願日 平成5年(1993)4月27日  
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)10月27日  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR93/00406  
 (87) 国際公開番号 WO93/22370  
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)11月11日  
 (31) 優先権主張番号 92/05181  
 (32) 優先日 1992年4月27日  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP, KR, US

(71) 出願人 コルチカ  
 フランス共和国, エフ-69007 リヨン,  
 リュ サント ジョーン・ドゥー・デュー, 32  
 (72) 発明者 ベリエ, エリック, ジョン・リュック  
 フランス共和国, エフ-38200 ヴィエン  
 ヌ, プルヴァール エフ. -ポワン, 23  
 (72) 発明者 アントニ, ダニエル  
 フランス共和国, エフ-69390 ヴェルネ  
 ゾン, シュマン ドゥ ラ ロシニョー  
 ル, 481, ドメン デ ゼサル, 23  
 (74) 代理人 弁理士 太田 恵一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 親水性分子を有するウンデシレン酸誘導体およびそれらの化粧品または医薬品における使用

## (57) 【要約】

本発明は、ウンデシレン酸誘導体がウンデシレン酸と、第一級アルコールおよび/または第一アミン基を有する親水性有機巨大分子との反応から得られる生成物であることを特徴とするウンデシレン酸誘導体に関するものである。好都合には、反応生成物は凍結乾燥工程に付される。上記誘導体は発汗防止、ふけ防止、抗ざ瘡活性を有しており、そして化粧品または医薬品組成物の主要なまたは補助的な保存剤および乳化剤であることもできる。

**【特許請求の範囲】**

1. ウンデシレン酸と第一級アルコールおよび／または第一アミン基を有する少なくとも1個の親水性有機巨大分子との水性媒体中室温での反応から得られる生成物であるウンデシレン酸誘導体。

2. 上記親水性有機巨大分子に対するウンデシレン酸の割合が10から75重量%、そして好ましくは50から75重量%の間である請求項1に記載の誘導体。

3. 上記親水性有機巨大分子が5000ダルトンを越える、好ましくは5000ダルトンから1,000,000ダルトンの間、そして特に好ましくは50,000ダルトンから150,000ダルトンの間の分子量を有する請求項1または2に記載の誘導体。

4. 上記反応生成物が凍結乾燥工程に付されている請求項1から3のいずれか1項に記載の誘導体。

5. ウンデシレン酸が反応性形態、例えばハロゲン化物の形態または無水物の形態で反応させられる請求項1から4のいずれか1項に記載の誘導体。

6. 上記親水性有機巨大分子が動物、植物若しくは海洋起源のものであるかまたは発酵で生成し、そして好ましくはケラチン、絹、コラーゲン、レチクリン、エラスチン、ラクトアルブミン、ラクトグロブリン、カゼインおよびオボアルブミン；ヒアルロン酸、コンドロイチン4-硫酸、コンドロイチン6-硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸およびケラタン硫酸並びにヘパリンおよびその誘導体若しくは5000ダルトンを越える分子量を有するヘパリンの1部；小麦、小麦胚芽、トウモロコシ、オートムギ、大豆およびアーモンドタンパク質、魚、軟体動物、甲殻類動物および藻類タンパク質、アミロース、アミロペクチン、グルコマンナン、ガラクトマンナン、フルクトサン、ゴム、セルロースおよび誘導体、アルギン酸塩、寒天、カラゲナンおよび核酸DNAおよびRNA；並びにキサンタン、

ゲラン、カードランおよびデキストランから選択される請求項1から5のいずれか1項に記載の誘導体。

7. 上記親水性有機巨大分子が、タンパク質またはリボ核酸（DNA、RNA）のように、第一アミン基からなっている請求項1から6のいずれか1項に記載の誘導体。

8. ウンデシレン酸と高分子量小麦タンパク質、スピルリン抽出物、魚皮から抽出したコラーゲン、キサンタン、高分子DNA、高分子絹タンパク質、ケラチン、紅藻から抽出した少なくとも5000Dのタンパク質および、高分子DNAと脂肪酸、特にラウリン酸の混合物との反応生成物からなる群から選択される請求項1から7のいずれか1項に記載の誘導体。

9. 上記反応生成物がアミンまたは水酸化亜鉛若しくは水酸化アルミニウムのような有機または無機塩基で中和されている請求項1から8のいずれか1項に記載の誘導体。

10. 化粧品または医薬品組成物を製造するための活性物質としての、請求項1から9のいずれか1項に定義されるウンデシレン酸／親水性巨大分子誘導体の用途。

11. ウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体の割合が、組成物の総重量に基づいて、0.1から5重量%の間である請求項10に記載の用途。

12. 上記ウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体が乳化剤を構成する請求項11に記載の用途。

13. 上記ウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体が湿潤化剤を構成する請求項10または11に記載の用途。

14. 特に0.1から5重量%の間の割合の、請求項1から9のいずれか1項に定義されるウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体の、ふけ防止剤としての用途。

15. 特に0.1から5重量%の間の割合の、請求項1から9のいずれか1項に定義される上記ウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体の、抗ざ瘡剤としての用途。

16. 特に0.1から5重量%の間の割合の、請求項1から9のいずれか1項に定義される上記ウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体の、デオドラントおよび発汗防止剤としての用途。

17. 特に0.1から5重量%の間、好ましくは約1から約3重量%の間の割合の、請求項1から9のいずれか1項に定義されるウンデシレン酸／親水性有機巨

大分子誘導体の、化粧品または医薬品組成物中の主要または補助的保存剤としての用途。

18. 請求項1から9のいずれか1項に定義されるウンデシレン酸／親水性有機巨大分子誘導体が、特に0.1から5重量%の間の割合で、活性成分として存在する化粧品または医薬品組成物。

19. 請求項1から9のいずれか1項に定義されるウンデシレン酸誘導体の製造方法であって、その際該方法は反応性形態のウンデシレン酸と、第一級アルコールおよび／または第一アミン基を有する少なくとも1つの親水性有機巨大分子との水性媒体中室温での反応および、適当な場合には、好ましくは凍結乾燥による生成物の乾燥からなる製造方法。

**【発明の詳細な説明】**

親水性分子を有するウンデシレン酸誘導体およびそれらの化粧品または医薬品における使用

本願発明は本質的には、親水性巨大分子を有するウンデシレン酸誘導体およびそれらの化粧品または医薬品における使用に関するものである。これらの使用に関して、これらの組成物は発汗防止、ふけ防止または抗ざ瘡活性を有することができる。親水性巨大分子を有するこれらのウンデシレン酸誘導体は、化粧品または医薬品組成物中で乳化剤としてそして主要なまたは補助的な保存剤として有利に使用することができる。

ウンデシレン酸は、11個の炭素原子鎖を有しそして10番目と11番目の原子間に不飽和単位を有する脂肪酸であることが知られている。この脂肪酸はヒマシ油の蒸気分解で得られそして、天然ではまれにしか見られないが、涙や汗には天然の状態で見られる。これは水に不溶性でありそして非常に強い臭気を有しており、他の不快な農産物的または産業的臭気を遮蔽するために使用されてきた。

ウンデシレン酸の主要な特徴は、8個未満の炭素原子を有する短鎖飽和脂肪酸と同様に、非常に強い抗真菌および抗菌活性を有しているという事実である。

グラム陽性菌、グラム陰性菌、酵母および真菌に対するウンデシレン酸の作用の抗微生物スペクトルは知られているが、フランスおよびヨーロッパの化粧品法はウンデシレン酸を0.2重量%を越える濃度で保存剤として使用することを認めていないため、化粧品分野でのウンデシレン酸の使用が制限されている。

カルシウム、亜鉛、ナトリウムおよびカリウム塩のようなウンデシレン酸の塩を使用することも提案されている。特に、使用pHが5から6.5の間であるとき、これらの塩は全てウンデシレン酸で得られるものと同様な抗真菌および抗菌活性を有している。しかし乍ら、これらの塩は対応する酸と同じ臭気の問題を呈するので、これらを保存剤として使用するとき、法律は0.2重量%を越える濃度のものを認めていない。

文献米国特許4 234 475はタンパク質と脂肪酸との会合方法を記載している。

記



載された方法は高温でタンパク質と脂肪酸を維持し、これら2つの物質を分解させることに関するものである。更にまた、記載された方法は酸とタンパク質との間に共有結合を作り出していない。加えて、この反応は不活性溶媒中、即ち、当該技術分野の熟練者には、有機溶媒中で生起可能である。

本発明の枠内で、親水性の有機巨大分子の分解を回避するように室温で且つ溶媒の使用も回避して（かくして、水性媒体中での反応が好ましい）製造される親水性有機巨大分子を有するウンデシレン酸誘導体を得る試みがなされている。

これらの要件で、以下の説明および特許請求の範囲から明らかなように、本発明者は予期されなかった特性を有する新規なウンデシレン酸誘導体を発見した。

それ故、本願発明の1つの目的は、非常に多数の化粧品製剤中で使用するため臭気が非常に弱くそして依然として非常に強い抗真菌および抗菌特性を有している新規ウンデシレン酸誘導体を提供することである。

本願発明の更なる目的は、新規で価値のある特性を有する新規ウンデシレン酸誘導体を提供することである。この枠内で、新規な発汗防止、ふけ防止および抗ざ瘡特性、強い湿潤化または乳化力を有し且つ毒性が低下しており、化粧品または医薬品分野で頻繁に使用できる新規ウンデシレン酸誘導体が発見された。

本願発明の最後の目的は、このような新規ウンデシレン酸誘導体が存在する新規な化粧品または医薬品組成物を提供することである。

本願発明の更にもう1つの目的は、実施が特に簡単で且つ出発材料の性質を保持するように室温で行うことができる新規ウンデシレン酸誘導体の製造方法を提供することである。

本願発明は、化粧品または医薬品の産業的規模で使用できる簡単な方法でこれらの全ての目的を同時に達成する。

かくして、第1の特徴によれば、本願発明は、水性媒体中室温での、ウンデシレン酸と第一級アルコールおよび／または第一アミン基を有する少なくとも1つの親水性有機巨大分子との反応から生じる生成物であるウンデシレン酸誘導体を提供する。

本願明細書および特許請求の範囲において、「親水性有機巨大分子」の表現は、2000 g／モル、即ち2000ダルトンを越える分子量、好ましくは5000ダルトンを

越

える分子量を有する任意の親水性有機巨大分子を意味する。

このような親水性有機巨大分子には通常、タンパク質、多糖類または核酸が含まれる。

他方、以下のものは分子量が2000ダルトン未満であるので巨大分子とは考えられない：130ダルトンの平均分子量を有するアミノ酸、ペプチド、例えば650ダルトンの平均分子量を有する5アミノ酸のようなペプチド、180ダルトンの平均分子量を有する単糖類および900ダルトンの平均分子量分子量を有するオリゴ糖。

1つの有利な実施態様では、上記ウンデシレン酸誘導体における親水性有機巨大分子に対するウンデシレン酸の割合は10から75重量%までの範囲であり、そして好ましくは50から75重量%の間である。

1つの有利な実施態様では、この反応生成物は凍結乾燥工程にも付されている。

1つの特別の実施態様では、ウンデシレン酸は当該技術分野の熟練者に周知の反応形態、例えば塩化物、フッ化物若しくは、必要な場合、ヨウ化物のようなハロゲン化物の形態でまたは無水物の形態で反応させられる。好ましい形態はウンデシレン酸の塩化物または無水物である。

本発明の特に有利な1つの実施態様では、5000ダルトン(D)を越える、好ましくは5000Dから1,000,000Dの間、そして特に好ましくは50,000Dから300,000Dの間の分子量を有する親水性有機巨大分子を親水性有機巨大分子として使用し、これを反応形態のウンデシレン酸と反応させる。このような巨大分子は天然または合成起源のものであることができる。天然起源の有機巨大分子は動物、植物または海洋起源のものであることができる。有機巨大分子が合成起源のものであるとき、該分子は発酵によって得ることができる。

これらの巨大分子は動物起源であることができ、その場合には次のタンパク質が特に好ましい：ケラチン、絹、コラーゲン、レチクリン、エラスチン、ラクトアルブミン、ラクトグロブリン、カゼインおよびオボアルブミン；次の多糖類も特に好ましい：ヒアルロン酸、コンドロイチン4-硫酸、コンドロイチン6-硫酸

塩、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸およびケラタン硫酸、並びに5000D以上の分子量を有するヘパリンおよびその誘導体またはヘパリンの1部。

DNA、RNAまたはそれらの1部のような核酸は、第一アミン基からなる親水性有機巨大分子とすることができる。

これらの巨大分子が植物起源のものであるとき、次のタンパク質が好ましい：小麦、小麦胚芽、トウモロコシ、オート麦、大豆およびアーモンドタンパク質；次の多糖類も好ましい：アミロース、アミロペクチン、グルコマンナン、ガラクトマンナン、フルクトサン、ゴム、セルロースおよびそれらの誘導体。

これらの巨大分子が海洋起源のものであるとき、次のタンパク質が好ましい：コラーゲン、魚タンパク質、軟体動物タンパク質、甲殻類動物タンパク質および藻類タンパク質；次の多糖類も好ましい：コンドロイチン硫酸、キトサン、アルギン酸塩、寒天およびカラゲナン。

本発明による親水性有機巨大分子は発酵によって得ることもでき、その場合には次の多糖類：キサンタン、ゲラン、カードランおよびデキストランを使用することが好ましい。

以下のウンデシレン酸誘導体が特に好ましい：

- ーウンデシレン酸と高分子量、即ち約5000Dに等しいかまたはそれ以上の分子量を有する小麦タンパク質との反応生成物；
- ーウンデシレン酸とスピルリン藻タンパク質との反応生成物；
- ーウンデシレン酸と魚皮から抽出されるコラーゲンとの反応生成物；
- ーウンデシレン酸とキサンタンとの反応生成物；
- ーウンデシレン酸と高分子量、即ち約5000Dに等しいかまたはそれ以上の分子量を有するDNAとの反応生成物；
- ーウンデシレン酸と脂肪酸、特にラウリン酸の混合物と、上記の高分子量を有するDNAとの反応生成物；
- ーウンデシレン酸と高分子量を有する絹タンパク質との反応生成物；
- ーウンデシレン酸とケラチンとの反応生成物；
- ーウンデシレン酸と紅藻から抽出される少なくとも5000Dのタンパク質との反応生

成物。

本発明の特に有利な1つの実施態様では、上記反応生成物は有機または無機塩基で中和される。この中和は部分的または完全であることができる。有利には1から6個の炭素原子を有するアミンまたはアルキルアミンを有機塩基として使用することができる。好ましくはモノエタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンがアミンとして使用される。好ましくは、NaOH、KOHまたは金属塩基、特に水酸化物若しくは炭酸塩の形態の例えば水酸化亜鉛、ヒドロキシ炭酸亜鉛および水酸化アルミニウムが無機塩基として使用される。このようにして有機または無機塩基で中和された誘導体は価値のある特性を最終製品に与えることができ、そして好ましくは発汗防止特性並びに改善された抗菌特性を付与することができる。

もう1つの特別の変法では、ウンデシレン酸を、特に8から28個までの炭素原子を有する他の飽和または不飽和脂肪酸との混合物として反応させることができる。特に有利な脂肪酸の例はステアリン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸およびカプリル酸である。

巨大分子に対するウンデシレン酸の割合は広範囲で変動可能であるが、親水性巨大分子に対するウンデシレン酸の好ましい割合は少なくとも10から75重量%の間であり、そして好ましくは15から75重量%の間である。かくして、巨大分子に対するウンデシレン酸の割合は非常に高く、2つの構成成分間に共有結合しか存在しない場合、この割合を得ることはできない。このような高い割合は凍結乾燥工程を使用することによる臨界的な方法で得られる。この工程を実施する前に、反応媒体のpHを中性に近い塩基性の値にすることも好ましい。本発明の場合には、化粧品または医薬品組成物の製造に使用することが意図された湿潤化剤や乳化剤を有利な変法で製造できるという事実を考慮に入れると、pHを5.5から7.5の間の値にすることが好ましい。

ウンデシレン酸/巨大分子反応生成物の顕著な湿潤化活性を得るためには、ウンデシレン酸の相対的な割合が有利には10から75重量%の間であり、そして好ましくは50から75重量%の間であることが観察されている。更に、ウンデシレン酸

／巨大分子反応生成物の顕著な乳化活性を得るためには、巨大分子に対するウンデシレン酸の割合は好ましくは50から75重量%の間である。

ウンデシレン酸／巨大分子誘導体のふけ防止剤としての使用に関しては、ウンデシレン酸の相対的な割合は有利には50から75重量%の間であることができる。

ウンデシレン酸／巨大分子誘導体が抗ざ瘡剤として使用されるとき、ウンデシレン酸の相対的な割合は有利には50から75重量%の間である。

ウンデシレン酸／巨大分子誘導体がデオドラント（消臭）および／または発汗防止剤として使用されるとき、ウンデシレン酸／巨大分子反応生成物中のウンデシレン酸の相対的な割合は有利には50から75重量%の間である。

本願発明は、第2の特徴によれば、ウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との上記誘導体を化粧品または医薬品組成物を製造するための活性成分、特に抗菌または抗真菌剤として使用することに関するものである。この用途においては、ウンデシレン酸／巨大分子誘導体は任意の割合で使用することができる。特に好ましい重量割合は、組成物の総重量に基づいて0.1から5重量%の間である。

この用途に関しては、ウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体は乳化剤を構成することができる。

ウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体は湿潤化剤を構成することもできる。乳化剤または湿潤化剤としての用途では、特に好ましい割合は、組成物の総重量に基づいて0.1から5重量%の間である。

ウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体はふけ防止剤として使用することもできる；これに関しては、特に好ましい割合は0.1から5重量%の間である。ふけ防止活性を有する特に好ましい誘導体はウンデシレン酸と絹、コラーゲンおよびケラチンの高分子タンパク質、並びに市販で入手可能な慣用の抽出物の形態の紅藻タンパク質との誘導体である。

ウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体は化粧品または医薬品組成物を製造するための抗ざ瘡剤として使用することもできる。これに関しては、重量割合は好ましくは0.1から5重量%の間である。

本願発明によるウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体はデオドラ

トおよび発汗防止剤として使用することもできる；これに関して、相対的な重量割合は、総組成物の重量に基づいて有利には0.1から5重量%の間である。

抗菌または抗真菌特性のために、本発明による誘導体は化粧品または医薬品組成物中で主要なまたは補助的な保存剤として使用することもできる。この場合にも、その割合は組成物の総重量に基づいて有利には0.1から5重量%の間であり、好ましくは約1から約3重量%の間である。

本発明は更には化粧品または医薬品組成物に関するものであり、その際上記のウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体は活性成分として、特に0.1から5重量%の間の割合で存在している。

上記したように、本願発明によるウンデシレン酸と親水性有機巨大分子との誘導体は、化粧品または医薬品製剤の場合に、特に皮膚科学製剤において予期されなかった新規なふけ防止、抗ざ瘡、脱臭および発汗防止特性を有しており、そして主要なまたは補助的な保存剤としての特性を有している。上記製剤は湿潤化剤または乳化剤として使用することもできる。

本願発明は更に、水性媒体中室温で反応形態のウンデシレン酸と第一級アルコールおよび／または第一アミン基を有する少なくとも1つの親水性有機巨大分子とを反応させることからなるウンデシレン酸誘導体の製造方法に関するものである。

本願明細書および請求の範囲において、「反応形態の」という表現は、ウンデシレン酸が室温で上記巨大分子と反応可能な形態であることをいう。当該技術分野の熟練者に周知のこのような反応形態は特にハロゲン化誘導体または酸無水物からなるものである。

方法に関する1つの有利な実施態様では、上記の親水性有機巨大分子を先ず、溶液または均質な懸濁液が得られるまで上記水性媒体中で激しく攪拌し乍ら溶解するかまたは懸濁し、そしてその後、攪拌し乍ら上記反応形態のウンデシレン酸を室温に加える。

反応は当該技術分野の熟練者に良く知られた十分な時間継続させ、この時間は一般的には約30分から約5時間の間で変動し、典型的には約2時間である。



1つの特別の変法では、反応が完了すると、有利には、反応媒体をpHが中性に近づくまで強または弱塩基で中和することができる。

もう1つの有利な変法では、共有結合並びにイオンおよび疎水性タイプの結合からなりそして脂肪酸の割合の高いウンデシレン酸と巨大分子との誘導体を形成する反応生成物は、好ましくは凍結乾燥によって乾燥させることができる。

もう1つの有利な変法では、巨大分子／脂肪酸が25／75から98／2の間の重量パーセント比率で反応が生起して、親水性有機巨大分子に対してウンデシレン酸が

約10から約75重量%の間の割合が得られる。

凍結乾燥で乾燥すると、脂肪酸が上記親水性有機巨大分子と75%までで結合している巨大分子からなっていて油状外観を有していない誘導体を得ることができることに注目すべきである；これはまさに注目に値する。

本発明の方法に関するもう1つの有利な変法では、反応pHは5から12の間であることができる。1つの特別な変法では、反応形態のウンデシレン酸を加える前に、巨大分子を含有する水溶液または懸濁液のpHは好ましくは約8を越える値にする。

方法の他の変法は、特に巨大分子の性質に関して、上記および下記で示す説明、並びに特許請求の範囲に従う。

本発明の他の目的、特徴および利点は本発明の幾つかの実施例を参照する以下の説明的記載から明白となるが、これらは単に説明のために示すものであり、それ故いづれにしても本発明の範囲を限定するものではない。特に示さない限り、すべての%は重量%である。

#### 本発明の実施例1

##### A-ウンデシレン酸と小麦タンパク質との誘導体の製造

高分子小麦タンパク質 (Tritisol、CRODA) 25gを鉍物質除去水500ml中に一定に攪拌し乍ら懸濁する。ポリマーが完全に溶解した後、pHを9.5に調整し、そしてこの混合物にウンデシレノイルクロリド75gを加える。

グラフト化は室温で1時間から5時間の間で起こり、この間にpHは9.5から

1未満の値に低下する。

反応が完了したとき、濃水酸化ナトリウム (12N) でpHを約7.5に調整する。この中和は一定に攪拌し乍ら徐々に行う。

pHが安定した後、溶液を凍結乾燥する。その後凍結乾燥物をすり碎き、密閉した個々の香袋に入れ、そしてその後 $\beta$ 放射線 (15kグレイ) または $\gamma$ 放射線 (25kグレイ) で滅菌する。

このようにして製造された本発明の誘導体の場合には、 $\gamma$ 放射線はこの巨大コンプレックスを構成する分子の構造またはウンデシレン酸分子が有する不飽和単

位のいずれも分解しないことが示されているので、特に価値がある。

B-ウンデシレン酸と絹タンパク質との誘導体

この方法は、市販で得られる平均分子量10,000Dの絹タンパク質を使用する以外は上記Aと同じである。

本発明の実施例 2

ウンデシレン酸と紅藻抽出物との誘導体の製造

この方法は、市販で得られる平均分子量5000Dの微細化紅藻抽出物50gをウンデシレノイルクロリド50gと反応させる以外は実施例1に記載したとおりである。

本発明の実施例 3

ウンデシレン酸と魚皮から抽出したコラーゲンとの誘導体の製造

この方法は、魚皮から抽出した平均分子量100,000Dのコラーゲン25gを使用しそしてウンデシレノイルクロリド75gと反応させる以外は実施例1に記載したとおりである。

本発明の実施例 4

別の塩基形態中での実施例1の誘導体の製造

この方法は、濃アルカリ苛性カリ (KOH) かまたは炭酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩若しくはアンモニア水のような緩衝液を用いて中和する以外は実施例1に記載したとおりである。

本発明の実施例 5

#### 別の塩基形態中での実施例1の誘導体の製造

この方法は、水酸化アルミニウム ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) かまたはヒドロキシ炭酸亜鉛 ( $(\text{ZnOH})_2\text{Zn}(\text{CO}_3)$ ) のいずれかを用いて中和する以外は実施例1に記載したとおりである。

この中和は全体的または部分的であることができる；後者の場合には、 $\text{NaOH}$

または $\text{KOH}$ のような化学的塩基を用いて完了させる。

#### 本発明の実施例6

##### アミンで中和した実施例1の誘導体

この方法は、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンのようなアミンを用いて中和する以外は実施例1に記載したとおりである。

#### 本発明の実施例7

##### A—ウンデシレン酸とキサンタンとの誘導体の製造

この方法は、平均分子量1,000,000Dのキサンタン25gを使用しそしてウンデシレノイルクロリド38gおよびステアロイルクロリド38gと反応させる以外は実施例1に記載したとおりである。

反応が完了したとき、アミン、例えばトリエタノールアミンを添加して中和する。

##### B—ウンデシレン酸とケラチンとの誘導体

この方法は、市販で入手可能な平均分子量120,000Dのケラチンを使用する以外は上記Aに記載したとおりである。

#### 本発明の実施例8

##### ウンデシレン酸とDNAとの誘導体の製造

この方法は、高分子DNA (500,000Dに等しい平均分子量、市販で入手可能) 25gを使用しそしてウンデシレノイルクロリド38gおよびラウロイルクロリド38gと反応させる以外は実施例1に記載したとおりである。

反応が完了したとき、苛性ソーダを添加して中和する。

## 本発明の実施例 9

### ふけ防止活性の証明

#### 1-実施した試験

ふけ状態の微生物成分に関係がある菌種はピチロスポルンオーバーレとして知られる酵母である。このことに留意して、ウンデシレン酸に基づく本発明の多数の誘導体をピチロスポルンオーバーレに対する静真菌活性について試験した。

#### 装置および方法

生成物の静真菌活性はゼロース培地中で希釈法によって測定した。

#### 技術

試験すべき生成物の量を次第に減少させた同容量 (1ml) の蒸留水溶液を、熔融しそして45℃に冷却した同容量のゼロース培地と合わせる。ペトリ皿で注意して混合しそして培地を固化させた後、4 mm<sup>3</sup>の目盛り付きループを使用して上記表面に試験微生物を線状に接種する。30℃で72時間インキュベーションした後、最小阻止濃度 (MIC) は微生物の増殖を阻止する生成物の最低濃度で示す。

#### 試験生成物

一本発明の誘導体：

- 実施例 1 B の絹タンパク質／ウンデシレン酸
- 実施例 3 のコラーゲン／ウンデシレン酸
- 実施例 6 B のケラチン／ウンデシレン酸
- 実施例 2 の紅藻抽出物／ウンデシレン酸

この試験のために、滅菌蒸留水中に50mg/mlを含有するストック溶液を新たに調製した。

#### 試験株

試験した株は、「セントラルビューロー フォア シンメルクルツア ド バールン (Centraalbureau voor Schimmelcultures de Baarn) (CBS) (オランダ) : ピチロスポルンオーバーレ CBS 1878」によって分配された分類株である。

## 培養培地

株を維持し、試験接種材料を生じさせそして静微生物活性を測定するために A T C C 培地第42号を使用した。これは次の処方方を有している：

脱水サブローゼロース、qsp	1000 ml
ポリソルベート 40	10.0 g
モノオレイン酸グリセリン	2.5 g
寒天	5.0 g
蒸留水	1000 ml

オートクレーブ中

120℃で20分間滅菌

試験接種材料は、2つの連続サブ培養後に上記培地で得られた酵母（ $10^7$ 個の酵母/ml）の無菌等調溶液懸濁物からなっていた。

## インキュベーション条件

好気性インキュベーション、30℃で72時間。

## 結果

ピチロスポルンオーバーレの発育が阻止される最小濃度は次のとおりである：

### 実施例1Bの

絹タンパク質／ウンデシレン酸 0.3%、即ち 3mg/ml

### 実施例3の

コラーゲンタンパク質／ウンデシレン酸 0.1%、即ち 1mg/ml

### 実施例6Bの

ケラチンタンパク質／ウンデシレン酸 0.2%、即ち 2mg/ml

### 実施例2の

紅藻抽出物／ウンデシレン酸 0.2%、即ち 2mg/ml

## 2-製剤

本発明のウンデシレン酸誘導体のふけ防止活性はシャンプー分野で特に重要である。この目的では、種々のシャンプー製剤が作成され、そして本発明の誘導体は0.3%の最小濃度で導入された。

## 実施例 10

## 家庭用シャンプー

A	テクサポン (TEXAPON) N 40 (登録商標)	40	ヘンケル (HENKEL)
	コンペルラン (COMPERLAN) KD (登録商標)	2	ヘンケル
B	実施例 I B の絹タンパク質との		
	ウンデシレン酸誘導体	0.3	コルチカ (COLETICA)
	塩化ナトリウム	1.5	
	水 qsp	100	
C	フェノニップ (Phenonip) (登録商標)	0.5	セピック (SEPPIC)
	MB 殺菌剤	0.5	ドラゴコ (DRAGOCO)

A を 20℃ に。

B を 80℃ に。

攪拌し乍ら、B を A に加える。

20℃ に冷却する。

C を添加する。

## 実施例 11

## マイルドシャンプー

A	トゥイーン (TWEEN) 20 (登録商標)	10	ICI
	テゴ ベタイン (TEGO BETAINE) L7 (登録商標)	10	ゴールドシュミット (GOLDSCHMIDT)
G	1821 (登録商標)	3	ICI
B	実施例 3 のウンデシレン酸／		
	コラーゲン誘導体	0.5	コルチカ
	水 qsp	100	
C	フェノニップ (登録商標)	0.5	セピック
	MB 殺菌剤	0.5	ドラゴコ

攪拌し乍ら、20℃ で A をホモジネートする。

80℃ で B をホモジネートする。



撈拌し乍ら、BをAに加える。

20℃に冷却する。

Cを添加する。

#### 実施例 1 2

##### 真珠様シャンプー

A	テクサボン N 40 (登録商標)	40	ヘンケル
	コンペルラン KD (登録商標)	2	ヘンケル
	ユーペルラン (EUPERLAN) PK 771 (登録商標)	4	ヘンケル
B	ウンデシレン酸ノケラチン誘導体	0.5	コルチカ
	塩化ナトリウム	1.5	
	水 qs	100	
C	フェノニップ (登録商標)	0.5	セピック
	MB (登録商標) 殺菌剤	0.5	ドラゴコ

撈拌し乍ら、20℃ Aをホモジネートする。

80℃でBをホモジネートする。

撈拌し乍ら、BをAに加え、冷却する。

20℃でCを添加する。

これらの種々の製剤を作成する際に、本発明者は、この方法で修飾した巨大分子をこれらの種々のシャンプー製剤に加えたとき、それら分子が沈殿しないことに気付いた。このことは高分子巨大分子では当てはまらず、それら分子は洗浄剤の存在下で三次および四次構造がなくなるので、「シャンプー」または「シャワー用ゲル」媒体中で沈殿する傾向がある。それ故、このような製剤に加えられた本発明の誘導体はふけ防止作用を発揮すると同時に、濃厚な洗浄媒体中で巨大分子を使用するという新規形態を構成する。

#### 実施例 1 3

##### 抗ざ瘡活性の証明

##### 1 - 実施した試験

尋常性ざ瘡の細菌成分に最も頻繁に関係する細菌種は次の微生物：黄色ブドウ

球菌、表皮ブドウ球菌およびプロピオニバクテリウムアクネである。このことに留意して、ウンデシレン酸に基づく本発明の多数の誘導体を上記した3つの微生物に対する静菌活性について試験した。

#### 装置および方法

生成物の静微生物活性はゼロース培地中で希釈法によって測定した。

#### 技術

試験すべき生成物の量を次第に減少させた同容量 (1ml) の蒸留水溶液を、熔融しそして45℃に冷却した同容量 (9ml) のゼロース培地と合わせる。ペトリ皿で注意して混合しそして培地を固化させた後、目盛り付きループ (4 mm<sup>3</sup>) を使用して上記表面に試験微生物を線状に接種する。

試験微生物株に依存する条件 (温度、雰囲気および期間) 下でインキュベーションした後、最小阻止濃度 (MIC) は微生物の増殖を阻止する生成物の最低濃度で示す。

#### 試験生成物

本発明の誘導体：－実施例1Bのコラーゲン／ウンデシレン酸

－実施例2の紅藻抽出物／ウンデシレン酸

更に、カプリル酸 (炭素8個) およびその誘導体はざ瘡の原因である細菌株に対する阻止作用について既に文献 (Int.J.of Cosmetic Science II, 253~258 (1989年)) に記載されている。それ故、本発明者は、ウンデシレン酸に基づく本発明の誘導体の作用をカプリル酸に基づく本発明の誘導体の作用と比較するために実施例2の紅藻抽出物／カプリル酸グラフトを調製した。

この試験のために、滅菌蒸留水中に50mg/mlを含有するストック溶液を新たに調製した。

#### 試験株

試験した3つの株は、パリのパスツール研究所収集所 (CIP) のサービスによって分譲された分類株である：

1－黄色ブドウ球菌 CIP 53154

2－表皮ブドウ球菌 CIP 53124

## 3-プロピオニバクテリウムアクネ CIP 53117

## 培養培地

## a) 株維持用培地:

—黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌についてはカゼインおよび大豆ペプトンを有するディフコのゼロース

—P. アクネについてはシェドラー (Schaedler) の栄養ブロス (IPP)

## b) 試験接種材料産生用培地:

—黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌についてはカゼインおよび大豆ペプトンを有するメルク (Merck) の栄養ブロス

—P. アクネについてはシェドラーの栄養ブロス (IPP)

## c) 静微生物活性の測定用培地:

—黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌については: ミュラー-ヒントン (Mueller-Hinton) のゼロース (IPP)

—P. アクネについては: ウィルキンズ-シャルグリーン (Wilkins-Charl green) のゼロース (オキシド)

## インキュベーション条件:

—黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌については: 好気性インキュベーション、37℃で24時間

—P. アクネについては: 無酸素瓶中でインキュベーション、37℃で72時間。

## 結果

上記各細菌の発育が阻止される最小濃度は次のとおりである:

	黄色 ブドウ 球菌	表皮 ブドウ 球菌	プロピオニ バクテリウム アクネ
コラーゲン/ウンデシレン酸 (実施例 3)	0.2%	ND	0.5%
紅藻抽出物/ウンデシレン酸 (実施例 2)	0.5%	0.7%	0.2%

紅藻抽出物／カプリル酸      4 %      4 %      1 %

上記から分かるように、ウンデシレン酸誘導体はカプリル酸誘導体よりはるかに有効である。

## 2-製剤

本発明のウンデシレン酸誘導体の抗ざ瘡活性は、顔の手当用乳液またはクリーム分野で特に価値がある。この目的で、種々の乳液およびクリーム製剤が作成され、そして本発明の誘導体は唯一の乳化剤として1%の最小濃度で使用された。

## 実施例 14

### 抗アクネクリーム

A	本発明の誘導体	1.00%	コレチカ
	カーボポール940 (登録商標) (CARBOPOL)	0.50%	ポリプラスチック (POLYPLASTIC)
	蒸留水	82.5%	
	プロピレングリコール	2.0%	ヒュルス (HULS)
B	白色ミツロウ	3.00%	ラセレシン (LA CERESINE)
	ラネット C16 C18 (登録商標) (Lanette)	3.00%	ヘンケル
	ドラゴキサット (登録商標) (DRAGOXAT)	3.00%	ドラゴコ
	PCL ソリッド (solide) (登録商標)	3.00%	ドラゴコ
C	ジャメールII (登録商標)	0.30%	セピック (GERMALL)
	フェノニップ (登録商標)	0.50%	シプカ (SIPCA)
	TEAトリエタノールアミン)	1.00%	
	シリコン アビル (Abil) 100	0.50%	ゴールドシュミット

A相とB相は別々に80℃に加熱し、そしてその後、激しく攪拌し乍らBをAに加える。中程度に攪拌し乍ら、全体を冷却する。攪拌し乍ら、20℃でC相を加える。

#### 実施例 15

##### 抗アクネクリーム

A	本発明の誘導体	1.00%	コルチカ
	プロピレングリコール	2.00%	ヒュルス
	蒸留水	54.50%	
B	白色ミツロウ	3.00%	ラセレシン
	ラネット 14 (登録商標)	3.00%	ヘンケル
	ドラゴキサット (登録商標)	3.00%	ドラゴコ
	PCLソリッド (登録商標)	3.00%	ドラゴコ
C	イナゴマメ粉	0.5 %	サノフィ (SANOFI)
	蒸留水	29 %	
D	フェノニップ (登録商標)	0.50%	シプカ
	MB (登録商標) 殺菌剤	0.50%	ドラゴコ

Cは冷たいままで溶解する。AとBは別々に80℃に加熱する。次に、CをAに加える。A+Cが80℃に戻ったとき、激しく攪拌し乍らBを加える。ゆっくりと

攪拌し乍ら、全体を冷却する。攪拌し乍ら、20℃でD相を加える。

#### 実施例 16

##### 抗アクネ乳液

A	ルリチシャ油	6	クロダ (CRODA)
	ホウホウバ (jojoba) 油	2	ヘンケル
	アルラモール (Arlamol) HD	5	I C I
	セチルアルコール	1	ヘンケル
B	本発明の誘導体	1	コルチカ
	蒸留水	55	
C	イナゴマメ粉	0.5	サノフィ

蒸留水	29	
D フェノニップ (登録商標)	0.5	シブカ
MB (登録商標) 殺菌剤		ドラゴコ
	100%	

Cを冷たいままで溶解する。AとBは別々に80℃に加熱する。次にCをAに加える。A+Cが80℃に戻ったとき、激しく攪拌し乍らBを加える。ゆっくりと攪拌し乍ら、全体を冷却する。攪拌し乍ら、20℃でD相を加える。

#### 実施例 17

##### メーキャップ除去用乳液

A 本発明の誘導体	1 %	コルチカ
蒸留水	55 %	
B 流動パラフィン	6 %	ラセソンエサベテイ (LASERSON ET SABETAY)
セチオール(Cétiol) J 600	2 %	ヘンケル 0 2 % ヘンケル (登録商標)
白色ミツロウ	2 %	ラセレシン
セチルアルコール	1 %	ヘンケル
ステアリン酸	1 %	アクゾ (AKZO)
C イナゴマメ	0.3%	サノフィ
蒸留水	34 %	
D フェノニップ (登録商標)	0.5%	シブカ
MB (登録商標) 殺菌剤	0.5%	ドラゴコ
プロピレングリコール	0.5%	ヒュルス

Cを冷たいままで溶解する。AとBは別々に80℃に加熱する。次にCをAに加える。A+Cが80℃に戻ったとき、激しく攪拌し乍らBを加える。ゆっくりと攪拌し乍ら、全体を冷却する。攪拌し乍ら、20℃でD相を加える。

#### 実施例 18

##### 脱臭および発汗防止活性の提供

エクリン腺とアポクリン腺が存在する腋窩から発散される体臭を効果的に制御するには3つの方法がある：

－殺菌剤、これは市販品の80%に存在する。殺菌剤は発汗（生成時には無臭）が生じた後に汗を分解して悪臭を生じさせる細菌を破壊することによって作用する。

。

－発汗防止剤、これは発汗に直接作用して汗の分泌を低下させる。

－脱臭剤、これは臭いが形成されるとすぐそれを中和しそして吸収する。

フランス特許7101431に示されているように、ウンデシレン酸またはカプリル酸

の誘導体は、細菌株の発生および不快な体臭の発生を防止できるようにする脱臭および発汗防止特性を有している。

同様に、実施例5に記載したアルミニウムまたは亜鉛塩で中和したウンデシレン酸の誘導体も上記誘導体の発汗防止能を高めることができる。

ウンデシレン酸に構造的にグラフト化した多糖類またはタンパク質巨大分子である本発明の誘導体によって、同様な特性が得られるようになる。

しかし乍ら、殺菌分子である以上に、本発明の誘導体は実際には、細菌によって誘発されたときにだけ有効になるウンデシレン酸の貯蔵所である。細菌が発生すると、これらの細菌は本発明の誘導体を分解し、それによって細菌自体の分解がプログラムに組み入れられる。

デオドラントおよび発汗防止ローションの処方：

本発明の誘導体                    2%

水                                    18%

95° のアルコール                80%

#### 実施例19

化粧品または皮膚科学製剤における主要または補助的保存剤としての本発明誘導体の活性の提供

上記乳液およびクリーム製剤の1つから保存剤を除去した。細菌汚染の存在は、1%から1.5%までの本発明の誘導体を含有する製剤（組合せ：紅藻／ウンデ

シレン酸、アカシアゴム／ウンデシレン酸、海洋性コラーゲン／ウンデシレン酸) について、乳液およびクリームの製造後50日間調査した。

細菌の増殖は上記期間中に記録されなかった。

この非常に強い抗菌活性のために、チャレンジ試験としても知られる、微生物汚染に対する一連の抵抗性試験を本発明誘導体の1%、2%および3%水溶液で実施した。

#### 装置および方法

試験した3つの溶液の微生物汚染に対する抵抗性は、英国薬局方、1988年、II巻、A 200～A 203頁：医薬品における抗微生物保存剤の有効性、の指示に従って測定した。

##### 1. 試験生成物－溶液の調製

－アルン (ARUN) と称される誘導体、即ちウンデシレン鎖と結合した紅藻。この試験のために、それぞれ1% (m/V)、2% (m/V) および3% (m/V) の濃度の3つの滅菌蒸留水溶液を新たに調製した。本発明のアルン誘導体は $50 \pm 1^\circ\text{C}$ に調整した水浴中で磁石で攪拌し乍ら分散させた。

##### 2. 微生物株

この試験に含めた微生物株は局所用製剤における抗微生物保存剤の有効性試験用に1988年英国薬局方で推奨された株である。

黄色ブドウ球菌 ATCC 6538 (CIP 53156)

緑膿菌 ATCC 9027 (CIP 82118)

カンジダ アルビカンス ATCC 10231 (CIP 4872)

アスペルギルスニガー ATCC 16404 (CIP 1431-83)

これらの株は規定された条件下で接種材料を調製するために使用した。各株について、接種材料は試料を接種する前に新たに調製した。0時間での汚染試料中の生存細菌の個体群はこれらの各接種材料を計数して決定した。

##### 3. 方法

###### 3. 1 試料の接種

生成物の溶液を、150mlのねじ栓付きハウケイ酸ガラスフラスコに100ml部に分



割した。

第1日目(D0)に、これらの各試料に、4種の試験微生物のうちの1つの接種材料懸濁物(1ml当たり $5 \times 10^7$ から $5 \times 10^8$ 個の生存細菌を含有している)1mlを接種した。

### 3.2 試料の監視

汚染試料は $25 \pm 1$ ℃で維持した。48時間並びに7、14、21および28日間貯蔵した後、生存細菌を計数した。7日目からは、その前の計数で得られた個体群が $10\text{CFU/ml}$ 未満であったとき、汚染生成物1ml中で汚染細菌を探した。

### 3.3 生存細菌の計数

接種材料および汚染試料中の生存細菌の計数はゼロース培地中で希釈法によって行った。汚染試料中で計数するために、試験微生物に依存して、予め実施した確認試験の結果の関数として2つの希釈剤を使用した：

—緑膿菌および黄色ブドウ球菌では：次の処方を有する生理食塩ペプトン水溶液：

ペプトン	1.0 g
NaCl	8.5 g
蒸留水	1000 ml

—カンジダ アルビカンスおよびアスペルギルスニガーでは：フランス薬局方第10版、VIII, 10Aによって記載されている一般的用途の中和剤。これは次の処方を有する：

ポリソルベート80	30 g
卵黄レシチン	3 g
ヒスチジンHCL	1 g
カゼインペプトン	1 g
塩化ナトリウム	4.3 g
リン酸一カリウム	3.56 g
リン酸二ナトリウム2水和物	7.23 g
蒸留水	1000 ml

汚染細菌を試験するために、生成物1mlを、カゼインおよび大豆ペプトンを含むし中和希釈剤10mlが添加された栄養培地100ml中に導入した。37℃で48時間インキュベーションした後、カゼインおよび大豆ペプトンを含むゼロース培地上で単離を行った。単離培地上に問題の汚染コロニーが無い場合、この細菌は生成物1ml中には存在しないとの結論になった。

## 結果

得られた結果は下記表1、2および3に示す。

黄色ブドウ球菌に関しては、アルン誘導体の3つの水溶液は、汚染48時間後に初期個体群の $10^5$ 倍以上の減少が観察されるので、汚染に対して非常に良好な抵抗性を有している。7日目に、これらの細菌は生成物1ml中にはもはや観察されない。この有効性は、英国薬局方(BP)に規定されている基準に従っている。

カンジダ アルビカンスに関しても、7日目にこの細菌が生成物1ml中にはもはや存在していないので、汚染に対する抵抗性は優れている。この有効性は、BPに規定されている基準(14日間で $10^2$ 倍の減少)を超えている。

アスペルギルスニガーの孢子に関しては、3つの溶液の汚染抵抗性はアルンの濃度に比例する。1%溶液では、有効性はBPに規定されている値を達成しない(要求される $10^2$ 倍の代わりに $10^3$ 倍の減少)が、フランス薬局方の要件には従っている。他方、2および3%溶液はBPの基準に従う有効性を有している。これら3つの濃度では、試験最終日までゆっくりと減少し続ける。

緑膿菌に関しては、3つの溶液は無効である。実際には、48時間後、初期個体群の約 $10^4$ 倍の増加が観察される。個体群は観察14日目から安定する。

調製直後の溶液のpHは次のとおりである：

- － 1%溶液では：pH 6.53
- － 2%溶液では：pH 6.73
- － 3%溶液では：pH 6.90

中性に近いpHがアルン誘導体の緑膿菌に対する有効性に悪い影響があるという仮説を捨て去るために、塩酸を加えてpHを5.42に調整した2% (m/V) 溶液で試験を繰り返した。この溶液で得られた結果は前に報告した結果と類似してい

る：

-D 0 :  $2.7 \times 10^6$  C F U / ml

-D 2 :  $1.4 \times 10^7$  C F U / ml

-D 7 :  $4.5 \times 10^7$  C F U / ml

それ故、生成物の無効性は、中性に非常に近い p H と無関係である。

表 1

本発明のアルン誘導体の 1 % (m/V) 溶液に添加した  
微生物個体群の変化 (個体群、C F U / ml)

アルン誘導体の 1 % (m/V) 溶液						
	0 日	48時間	7 日	14日	21日	28日
黄色ブドウ球菌	$1.7 \times 10^8$	<5	0	0	0	0
緑膿菌	$3.1 \times 10^8$	$2.1 \times 10^7$	$1.3 \times 10^7$	$>5 \times 10^7$	$6.0 \times 10^7$	$6.0 \times 10^7$
カンジタ <sup>®</sup> アルビカンス	$8.4 \times 10^5$	<5	0	0	0	0
アスペルギルスニガー	$9.0 \times 10^5$	$5.0 \times 10^4$	$9.6 \times 10^4$	$6.0 \times 10^4$	$5.3 \times 10^4$	$2.9 \times 10^4$

表 2

本発明のアルン誘導体の 2 % (m/V) 溶液に添加した  
微生物個体群の変化 (個体群、C F U / ml)

アルン誘導体の 2 % (m/V) 溶液						
	0 日	48時間	7 日	14日	21日	28日
黄色ブドウ球菌	$1.7 \times 10^8$	<5	0	0	0	0
緑膿菌	$3.1 \times 10^8$	$1.8 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$>4 \times 10^7$	$7.7 \times 10^7$	$7.1 \times 10^7$
カンジタ <sup>®</sup> アルビカンス	$8.4 \times 10^5$	<5	0	0	0	0
アスペルギルスニガー	$9.0 \times 10^5$	$3.6 \times 10^3$	$6.1 \times 10^3$	$2.7 \times 10^3$	$2.8 \times 10^3$	$9.5 \times 10^2$

表 3  
本発明のアルン誘導体の3% (m/V) 溶液に添加した  
微生物個体群の変化 (個体群、CFU/ml)

アルン誘導体の3% (m/V) 溶液						
	0日	48時間	7日	14日	21日	28日
黄色ブドウ球菌	$1.7 \times 10^8$	<5	0	0	0	0
緑膿菌	$3.1 \times 10^8$	$5.4 \times 10^8$	$1.7 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$1.7 \times 10^7$
カンジダ アルビカンス	$8.4 \times 10^5$	<5	0	0	0	0
アスペルギルスニガー	$9.0 \times 10^5$	$6.4 \times 10^2$	$7.1 \times 10^2$	$4.2 \times 10^2$	$2.5 \times 10^2$	$1.2 \times 10^2$

## 結論

アルン誘導体の1、2および3%水溶液は、黄色ブドウ球菌（グラム陽性菌）、カンジダアルビカンス（酵母）およびクロカビ（糸状菌）による汚染に対して良好な抵抗性を有している。

黄色ブドウ球菌およびカンジダ アルビカンスでは、 $10^6$  個の生存細菌/mlの初期汚染は48時間で $10^5$  倍以上減少した。アスペルギルスニガー（孢子として接種した）では、観察された効果は本発明のアルン誘導体の濃度に比例する：接種48時間後、初期個体群は1% (m/V) で $10^4$  倍、2% (m/V) で $10^2$  倍そして3% (m/V) で $10^2$  倍だけ減少する。

比較すると、本発明のアルン誘導体は緑膿菌（グラム陰性菌）に対しては活性を有していない。

本発明のアルン誘導体をその美容学的特性により製剤中に加えたとき、グラム陰性菌に対して有効な保存剤を添加すると仮定して、この製剤の対微生物保存で役割を果たすことができよう。

しかし乍ら、クリームまたは乳液製剤で実施した同じ試験では更に一層明らかな結果を示している、即ち、緑膿菌が濃厚培地から全体として消失していることに注目すべきである。それ故、化粧品に処方することは、本願誘導体の抗菌能力を提供するのに非常に重要な点であるように思われる。

事実、化粧品に処方することによって、本発明誘導体の固有の特性を改善することが可能であり、そして同時に化粧品組成物中で本発明誘導体を唯一の保存剤として作用させることができる。

その結果、親水性巨大分子とウンデシレン酸鎖との会合で生成した本発明誘導体によって自己保護活性剤と保存剤の両方の系を得ることができ、そして本発明誘導体は単独でまたはパラベンのような他の一層慣用の保存剤と一緒に使用することができる。

#### 結論

親水性巨大分子／ウンデシレン酸カップリング体の生成によって、経口、経皮および眼性毒性の無い天然で、生物分解可能で、生物適合性の化合物を得ることができる。

これらの化合物は乳化特性を有しているので、該化合物を使用してシャンプーまたはシャワー用ゲルのような高度変性用媒体に巨大分子を処方することもできる。

得られる本質は巨大分子を処方することによって高められ、そして上記化合物をクリームまたは乳液で使用することで生じる湿潤化作用は巨大分子を処方することによって促進される。

更に、ウンデシレン酸の抗菌および抗真菌活性は本発明誘導体中に強力に存在しており、本発明の誘導体をふけ防止、抗ざ瘡、発汗防止または脱臭活性剤として使用できるようにする。

本発明誘導体の活性によって、該誘導体を主要または補助的保存剤として製剤中で使用することが検討されうるようになる。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00406

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C08H1/00; C08B37/00; A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C08H; C08B; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO, A, 9 213 006 (COLETICA) 6 August 1992 see page 1, line 5 - line 9 see page 3, line 28 - page 4, line 2 see page 4, line 28 - page 6, line 3 see page 7, line 13 - line 15 see claims; examples -----	1-19
A	US, A, 4 234 475 (SOKOL) 18 November 1980 cited in the application see column 1, line 9 - line 25 see column 1, line 37 - line 45 see column 1, line 61 see column 2, line 49 - line 53 see example 7; tables I,II -----	1,3, 6--8, 10-12,18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 1993 (29.07.93)

Date of mailing of the international search report

11 August 1993 (11.08.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00406

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR, A, 2 122 284 (E. LAUZANNE-MORELLE & J. MORELLE) 1 September 1972 cited in the application see page 2, line 8 - line 24 see page 1, line 37 - page 2, line 3 see page 3, line 29 - line 41 see page 4, line 8 - line 13 see claims -----	1,16,17
A	COSMETICS & TOILETRIES Vol. 104, September 1989, pages 87 - 95 D.B. BRAUN 'Developments with lipoamino acids and their salts' see page 87, left-hand column, line 1 - right-hand column, line 3; table I -----	1,5,7, 10,14,15
A	EP, A, 0 417 619 (HOECHST) 20 March 1991 see page 6, line 2 - line 3 see claims; example 2 -----	1,3,5-8 10,19
A	HIGH POLYMERS VOL. V, CELLULOSE AND CELLULOSE DERIVATIVES, PART II, ED. 1954, ED. BY OTT & SPURLIN, SECOND EDITION 1954, pages 763 - 824 C. J. MALM & G. D. HIATT 'Organic esters' see page 811, line 17 - line 19 -----	1,5,6
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 82, No. 16, 21 April 1975, Columbus, Ohio, US; abstract no. 103149c, 'Undecylenoyl amino acids for the treatment of skin disorders' page 358; see abstract & JP, A, 49 093 521 (MORIGANA MILK INDUSTRY) 5 September 1974 -----	1,6,8,10
A	FR, A, 2 009 161 (THE GILLETTE COMPANY) 30 January 1970 see page 1, line 1 - line 6 see page 2, line 1 - line 6 see page 2, line 40 - page 3, line 8 -----	1,3,5,6, 10

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300406  
SA 73184

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 29/07/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9213006	06-08-92	FR-A- 2671725	24-07-92
US-A-4234475	18-11-80	CA-A- 1072952	04-03-80
FR-A-2122284	01-09-72	None	
EP-A-0417619	20-03-91	DE-A- 3929740	14-03-91
		CA-A- 2024782	08-03-91
		JP-A- 3130300	04-06-91
		US-A- 5071960	10-12-91
FR-A-2009161	30-01-70	BE-A- 733431	24-11-69
		CH-A- 507712	31-05-71
		DE-A, C 1926068	02-01-70
		GB-A- 1256418	08-12-71
		NL-A- 6907760	25-11-69
		SE-B- 357884	16-07-73

EPO FORM P007

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	片内整理番号	F I
A 6 1 K	7/06	8615-4C	
	7/075	8615-4C	
	7/32	9284-4C	
	7/48	9271-4C	
	35/80	Z 8217-4C	
	38/00	A D A	
		A D Z	
	47/36	K 7433-4C	
	47/42	K 7433-4C	
C 0 8 G	73/00	N T B	9285-4J
C 0 8 L	1/00	L A A	8215-4J
	3/00	L A T	8215-4J
	5/00	L A W	8215-4J
	89/00	L S W	8215-4J
	101/00	L T B	7242-4J
(72)発明者	ユック, アラン, ロジェ		
	フランス共和国, エフー69110 サントー		
	フォワイレーリヨン, シュマン デ サ		
	ントン, 26		